

UNA VALUTAZIONE COMPARATIVA DELLE METODOLOGIE ALLA BASE DELLA DEFINIZIONE DI STANDARD, VALORI LIMITE, CLASSIFICAZIONI DI PERICOLO E VALUTAZIONI DI CANCEROGENICITÀ

Giovanni Alfredo Zapponi, Ida Marcello, Laura Marolla, Pasquale Valente
Istituto Superiore di Sanità, Roma

- Deve esservi un maggiore collaborazione internazionale nella definizione dei limiti
- Gli utenti dei limiti di esposizione occupazionali debbono comprendere come essi sono stati derivati e debbono essere dotati di informazioni per operare decisioni pratiche nella loro applicazione
- Lo stato della conoscenza tossicologica sulla sostanza in esame e l'eventuale significativa assenza di dati debbono essere stabiliti
- Nella derivazione di standard basati sulla tossicologia i singoli passi e le scelte per le procedure di estrapolazione dovrebbero essere chiaramente descritti (Oldershaw e Fairhurst, 2001)

1. Introduzione

Nel 1976, immediatamente dopo l'incidente di Seveso, l'Istituto Superiore di Sanità iniziò la sua attività sui rischi indotti dalla 2,3,7,8-TetraCloroDibenzo-p-Diossina (TCDD); i primi dati disponibili con cui dovette confrontarsi erano le dosi letali 50% (LD50) della TCDD per esposizione acuta, pari a 0.5-1.5 µg/kg peso corporeo nella cavia (*guinea pig*), 30-70 µg/kg peso corporeo nella scimmia, 150-300 µg/kg peso corporeo nel topo, con una variabilità sino a tre ordini di grandezza. A questo si aggiungeva l'informazione, vaga, di un rischio cancerogeno del quale si supponeva l'esistenza, senza peraltro la disponibilità di dati quantitativi (il noto esperimento di Kociba et al., 1978, non era ancora stato pubblicato) [1].

Quanto precede costituisce un esempio estremo delle difficoltà con cui deve confrontarsi chi ha il compito di proporre dei criteri di prevenzione basandosi sulle informazioni disponibili sui rischi tossicologici, usandole al meglio. Le situazioni che realisticamente possono presentarsi attualmente sono molto meno complesse; tuttavia vari problemi possono esistere tuttora. Lo scopo del presente lavoro è di discutere alcuni aspetti che tuttora possono risultare problematici.

In primo luogo, differenze esistono tra i criteri adottati da vari Enti ed Agenzie a livello nazionale ed internazionale relativamente ai rischi cancerogeni, ad esempio in rapporto all'assunzione dell'ipotesi di assenza di soglia e quindi di procedure di estrapolazione lineare della relazione dose-rischio verso le basse dosi per stimare livelli di esposizione associabili a livelli di rischio adeguatamente bassi. A tale proposito è da sottolineare che quest'ultimo criterio non è di regola utilizzato per la

regolamentazione dell'esposizione in ambito lavorativo (ad esempio, definizione del TLV). Questo accade anche in contesti in cui l'ipotesi di linearità verso le basse dosi per i cancerogeni è adottata per la protezione della popolazione generale, ma non per quella lavorativa, (anche se in quest'ultimo caso sono comunque adottate particolari cautele); un esempio sono i criteri dell'US EPA per l'ambiente di vita e quelli dell'US NIOSH e dell'US OSHA per l'ambiente lavorativo.

In secondo luogo, anche per quanto concerne gli effetti tossici con soglia, per i quali è ragionevolmente assumibile l'ipotesi di una dose al di sotto della quale non sono prevedibili effetti avversi di rilievo, esistono differenze nei criteri e nelle procedure adottate in diversi ambiti, che portano di fatto a differenze, nella definizione dei limiti di esposizione. A questo contribuiscono sia la scelta dello studio sperimentale, e meno frequentemente epidemiologico, considerato il più appropriato per l'identificazione esaustiva e comprensiva di tutti gli effetti "avversi" di rilievo e per la definizione dei livelli di dose ai quali l'incidenza di tali effetti è nulla o comunque comparabile con quella di fondo (*background*).

In terzo luogo, esistono anche differenze tra i criteri impiegati per estrapolare all'uomo i livelli senza effetti avversi osservati (*No Observed Effect Levels* – NOAELs), sulla base di studi sperimentali o epidemiologici. In questi criteri ha un peso di rilievo il livello di cautela (*conservativeness*) adottato.

Quanto precede porta a definizioni non sempre equivalenti dei parametri di regolamentazione dei rischi. Tuttavia, ciò non significa che tali differenze comportino difficoltà insormontabili. Chi si trova ad avere a che fare con questi problemi si deve confrontare con il complesso delle informazioni disponibili e deve usarle al meglio. A tale scopo è necessario studiare con attenzione le valutazioni esistenti, confrontarle e decidere di conseguenza.

2. La valutazione del rischio per i processi tossicologici con soglia

È ampiamente riconosciuto che la maggior parte degli effetti dannosi per la salute non si verificano sintantoché non sia stata raggiunta una dose "soglia" della sostanza coinvolta o dei suoi metaboliti. [2]. È anche sottolineato che tale esposizione o dose soglia può variare in rapporto alle diverse vie di esposizione (inalazione, ingestione, assorbimento dermico), alle differenti specie biologiche e alle differenze nella tossicocinetica e tossicodinamica tra specie diverse e tra individui della stessa specie.

Da un punto di vista formale, in un processo tossicologico a soglia può essere identificata una specifica dose D_s (dose soglia) tale che per ogni dose $d \leq D_s$ la risposta $R(d)$ (la frazione dei soggetti esposti che riporta l'effetto considerato) è sempre nulla o non significativamente differente da quella del gruppo di controllo (ovvero, nel caso di sperimentazioni su animali, del gruppo sperimentale non trattato, o trattato solo con il veicolo usato per somministrare la sostanza attiva), o per la popolazione umana in esame (popolazione generale, lavoratori, gruppi di soggetti con particolari caratteristiche, etc.) non è diversa dal gruppo di controllo.

Nella realtà sperimentale, a causa della variabilità esistente tra soggetti anche facenti parte di una stessa specie o ceppo, della variabilità statistica dei parametri

biologici (anche nello stesso individuo in differenti periodi e momenti della sua vita), degli errori sperimentali e di altri motivi analoghi e ben noti, non si cerca di definire in modo assolutamente preciso quale sia la dose soglia. È invece adottata una procedura volta a fornire una stima affidabile di questa dose, ovvero il cosiddetto "Livello senza Effetto Avverso Osservato" (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL). Nella stessa definizione di questo parametro è inserita la parola "osservato", ad indicare che si tratta di una stima basata su un campione limitato di soggetti, appartenenti ad una specifica specie biologica ed a uno specifico ceppo. L'incertezza della stima è ridotta dalla replicazione dell'esperimento, dall'uso di specie e ceppi di animali sperimentali diversi, dal confronto con i dati epidemiologici eventualmente disponibili, ma non può essere del tutto eliminata. Sono utilizzati di conseguenza vari criteri cautelativi che consentono l'estrapolazione da animale a uomo, e permettono di controllare la variabilità esistente tra gli individui umani (la diversa suscettibilità) ed altri parametri di rilievo. Più precisamente, la stima del NOAEL è generalmente basata sul confronto tra la risposta alle varie dosi e quella del controllo, identificando la dose più elevata per la quale non esistano differenze significative rispetto al controllo. La definizione del NOAEL non è solo un esercizio statistico, ma implica anche un giudizio di esperti.

Va tuttavia considerato che, in linea di principio, l'osservazione di una risposta nulla (nessun individuo che riporta l'effetto tossico) su di un campione di soggetti sperimentali (ad esempio, di 100 individui) non consente di escludere la possibilità di risposte e rischi così bassi da non essere osservabili e rilevabili con il campione utilizzato (ad esempio, nell'ipotesi di una risposta o di un rischio "veri" di 1/1000 e dell'uso di un campione di 100 soggetti sperimentali, ci si può attendere con probabilità molto elevata una risposta nulla su 100 soggetti e quindi un NOAEL). Lo stesso principio vale ovviamente anche nel caso del confronto della risposta ad una specifica dose con una risposta non nulla nel controllo e quindi relativamente alla differenza tra due frequenze (risposta alla specifica dose e risposta del controllo). Quanto precede significa semplicemente che, almeno da un punto di vista teorico, l'esistenza di una soglia della relazione dose-risposta non può essere basata solamente su considerazioni statistiche sui dati sperimentali dose-risposta. In linea di principio, è quindi anche necessario che il meccanismo di azione del fattore di rischio in esame sia tale da dimostrare la presenza di una soglia; per la maggioranza degli effetti tossici le conoscenze tossicologiche consentono questa dimostrazione. I problemi sopra citati si presentano tuttavia per effetti per i quali è dubbia la presenza di soglie (ad esempio, gli effetti cancerogeni).

Se la relazione dose-risposta disponibile non consente di definire un NOAEL, si può fare riferimento ad un altro parametro, il LOAEL, ovvero la dose più bassa con effetto avverso osservato (*Lowest Adverse Observed Effect Level*), per stimare sulla base di quest'ultimo il NOAEL. In questo caso vengono usati criteri maggiormente cautelativi.

La procedura per definire limiti di esposizione per popolazioni umane come le Dosi Accettabili Giornaliere (*Acceptable Daily Intakes*, ADIs), le Dosi Tollerabili (*Tolerable Intakes*, TIs), i Valori di Linea Guida di Qualità Ambientale (*Environmental Quality Guideline Values*, in particolare per l'aria e l'acqua ad uso

potabile), i Valori Limite di Soglia (*Threshold Limit Values*, TLVs) ed altri standards di esposizione o di qualità ambientale prevede la stima appropriata del NOAEL (o meglio, di più NOAEL) e, a fini cautelativi, la divisione del valore più appropriato di questo parametro (tipicamente il NOAEL più basso per effetti avversi di rilievo) per un Fattore di Sicurezza (*Safety Factor*, SF), o, meglio per un Fattore di Incertezza (*Uncertainty Factor*, UF). Quest'ultima definizione è attualmente ritenuta più corretta in quanto sottolinea l'incertezza piuttosto che la sicurezza della stima.

Il fattore di incertezza (UF) è composto da vari sotto-fattori, che consentono di tenere in considerazione varie cause di incertezza.

2.1 Popolazione generale: Alcuni esempi di procedure proposte per la definizione di limiti per effetti tossici con soglia

Secondo la procedura adottata in passato dalla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale [3]:

- si utilizza un fattore 10 quando sono disponibili dati sufficienti all'identificazione di un NOAEL riguardante l'esposizione umana subcronica o cronica ed esistono altresì dati concordanti di tossicità in altre specie;
- si utilizza un fattore 100 (10 per correggere le incertezze legate all'estrapolazione dall'animale all'uomo, da moltiplicare ancora per 10 data la possibile differente sensibilità della popolazione umana) quando sono disponibili sufficienti dati di tossicità cronica in una o più specie animali appropriati per l'identificazione del NOAEL, ma non sono reperibili dati umani a supporto;
- si utilizza un fattore 1000 quando sono disponibili solo dati limitati o incompleti di tossicità subcronica e cronica oppure quando sia stato possibile identificare solo il LOAEL (ma non il NOAEL) in una o più specie animali.

Secondo una definizione dell'OMS [4], il fattore di incertezza è il prodotto di vari singoli fattori. La "Dose Tollerabile" (*Tolerable Intake* -TI) è ottenuta dividendo il NOAEL o il LOAEL dell'effetto critico per gli opportuni fattori di incertezza. La procedura discussa dall'OMS è una proposta scientificamente fondata, ma non costituisce, per sua natura, una regolamentazione vincolante. Il fattore di incertezza complessivo è pari al prodotto dei singoli fattori. Questi ultimi considerano:

- l'adeguatezza dello studio di base (*pivotal study*, usato come riferimento primario per la valutazione): in caso di limitazioni di questo studio, è assunto un fattore di incertezza sino a 10; valori tipici di 3, 5 o 10 sono indicati quando è disponibile solo un LOAEL, tenendo conto della natura degli effetti e delle caratteristiche della relazione dose-risposta.
- per l'estrapolazione di NOAEL o LOAEL da animale a uomo: valore di *default* pari a 10. Se la stima è basata su dati adeguati sull'uomo, questo sub-fattore è ovviamente pari a 1;
- relativamente a possibili differenze di suscettibilità nelle popolazioni umane: un valore di *default* pari a 10; in caso di marcato polimorfismo nella popolazione

umana relativamente a parametri di rilievo (ad esempio, trasformazione di xenobiotici, metabolismo, detossificazione, etc.), che i dati disponibili indicano non essere sufficientemente considerato con un fattore 10, il fattore in questione può essere aumentato in modo appropriato;

- l'adeguatezza della base di dati nel suo complesso: un valore pari a 1 in caso di informazioni adeguate; un valore da 3 a 5 nel caso di limitazioni di minor entità, relativamente a qualità, quantità ed omissioni, ed un valore pari a 10 nel caso di deficienze maggiori, come, ad esempio, la mancanza di uno studio cronico, la mancanza di dati sulla tossicità riproduttiva, e altri aspetti qualitativi e quantitativi. In casi più estremi, questo valore può raggiungere 100 (in questo caso il fattore complessivo, prodotto dei singoli fattori, può raggiungere o superare 10 000) ; l'IPCS-WHO sottolinea tuttavia che in caso di limitazioni gravi dello studio di base e dell'insieme del complesso dei dati (base totale di dati), tali da portare per questo fattore di incertezza a valori dell'ordine di 100 (e raggiungere o superare un fattore complessivo di 10 000), è opportuno produrre dati migliori, rimandando la valutazione.
- La natura della tossicità: vari Enti adottano un ulteriore fattore di sicurezza sino a 10 nei casi in cui il NOAEL è derivato per un "effetto critico" (quello selezionato per la definizione del limite) costituito da fenomeno grave ed irreversibile (ad esempio, teratogenesi, possibile cancerogenicità).

L'US EPA (Agenzia Statunitense per la Protezione Ambientale) propone criteri che hanno carattere ufficiale negli USA per la regolamentazione dei rischi di competenza dell'Agenzia. Secondo l'US EPA, il fattore di incertezza ("Uncertainty Factor - UF") è composto dal prodotto di singoli sub-fattori:

- un primo fattore UF per considerare la variabilità nella suscettibilità nelle popolazioni umane, il cui valore di *default* è 10 ("10H");
- un secondo UF per tenere conto dell'incertezza nell'estrapolazione dall'animale all'uomo, il cui valore di *default* è 10 ("10A");
- un terzo UF per tenere conto dell'incertezza nell'estrapolazione da un NOAEL derivato da uno studio di durata minore di uno studio cronico a un NOAEL cronico, il cui valore di *default* è 10 ("10S");
- un quarto UF per tenere conto dell'incertezza nell'estrapolazione da LOAEL a NOAEL, quando non è disponibile un NOAEL, il cui valore di *default* è 10 ("10L");
- un ulteriore parametro (*Modifying Factor*, MF) per tenere conto delle incertezze relative all'esperimento di base e alla base di dati nel suo complesso.

I vari fattori sopra citati possono essere inferiori a 10, qualora ciò si giustifichi dalle specifiche conoscenze, sulla base del giudizio di esperti. Il fattore di incertezza complessivo è dato dal prodotto dei singoli sub-fattori [5].

I *fattori di incertezza* dell'US EPA e di altri enti, ed i loro antecedenti "fattori di sicurezza" possono apparire in qualche modo arbitrari. Tuttavia la lunga esperienza nel loro uso ha confermato la loro validità. Inoltre recenti analisi mostrano che questi fattori hanno una giustificazione teorica ed anche sperimentale [5].

È da sottolineare che i fattori di incertezza o di sicurezza adottati da Enti diversi possono differire in modo anche sostanziale.

Un recente approccio, alternativo o complementare all'uso del NOAEL e di un fattore di sicurezza è quello della cosiddetta *benchmark dose* - BD (dose di riferimento). La BD è comunemente definita come il limite inferiore di confidenza della dose stimata come corrispondente a piccolo incremento dell'incidenza di effetti tossici [6, 7]. Ad esempio, le BD01, BD05 e BD10 corrispondono al limite di confidenza inferiore delle dosi rispettivamente corrispondenti ad incrementi di risposta dell'1%, del 5% e del 10% rispetto al controllo. La BD viene utilizzata in luogo del NOAEL o insieme ad esso. Infatti un dettagliato riesame di una elevatissima quantità di relazioni dose-risposta ha indicato che il NOAEL va tipicamente a cadere tra la BD05 e la BD10 (ovvero tra il limite di confidenza inferiore della dose associata al 5% di risposta e della dose associata al 10% di risposta).

Inoltre è stato stimato che, dati i limiti dei comuni esperimenti su animali (numero di gruppi sperimentali, numero di animali per gruppo sperimentale, etc.) il rischio residuo al NOAEL potrebbe anche essere del 5% [8]. Questo risultato può apparire sorprendente, e limita la sicurezza che l'evidenza sperimentale di un NOAEL può offrire in prima analisi. Infatti alcuni ben noti criteri sul disegno sperimentale e la potenza statistica dei comuni esperimenti su animali indicano che è difficile distinguere, a livello di significatività, livelli di risposta la cui differenza è minore o uguale a qualche percento, in particolare se la risposta del controllo è non nulla.

I vantaggi di questo approccio sono che le BD sono nell'intervallo dei punti sperimentali o molto vicine ad essi, e quindi la loro stima è molto poco influenzata dalla scelta dello specifico modello matematico usato per determinarle ("model free"). Inoltre, poiché si fa riferimento ai limiti di confidenza, essi tengono intrinsecamente conto dell'incertezza dei dati; inoltre il loro uso incoraggia l'uso di disegni sperimentali di miglior livello, in quanto in questo caso l'intervallo di confidenza sarà più stretto e risulterà in stime meno conservative della BD.

Infine è da rilevare che l'uso della BD consente, ove necessario, di stimare il rischio residuo a dosi ad essa inferiori, e il rapporto tra BD e fattore di incertezza può essere conservativamente interpretato in termini di rischio residuo, nell'ipotesi di assenza di soglia e di una relazione dose-risposta lineare a basse dosi [8]. Ad esempio, il dividere la BD01, ovvero il limite inferiore di confidenza della dose corrispondente a una risposta, o rischio, pari a 1/100 per un fattore di incertezza pari a 100, implica che il rischio residuo può essere al più pari a 1/10000, anche nell'ipotesi estremamente cautelativa di un'assenza di soglia e di un andamento lineare per basse dosi.

L'approccio basato sulla BD è attualmente in uso negli Stati Uniti, in particolare nelle valutazioni più recenti del rischio non cancerogeno effettuate dall'US EPA [7]. Il riferimento congiunto al NOAEL ed alla BD, che implica un approfondimento non particolarmente complesso della valutazione dei dati, appare certamente consigliabile.

2.2 Popolazione lavorativa: Alcuni esempi di procedure proposte per la definizione di limiti per effetti tossici con soglia

La qualità degli standard di esposizione alle sostanze chimiche negli ambienti di lavoro costituisce materia di valutazione scientifica da circa 100 anni, da quando nel 1886 K.B. Lehman, in Germania, pubblicava la prima proposta di limiti di esposizione occupazionali basati su osservazioni effettuate su lavoratori esposti, su studi condotti su animali da esperimento e su volontari. Nel corso di circa due decenni furono sviluppati i MAK (*concentrazione massima ammissibile*) per esposizioni di breve e lunga durata per almeno un centinaio di sostanze. A tutt'oggi esistono differenti modi di definire i valori limite di esposizione negli ambienti di lavoro. Per l'ACGIH (*Associazione degli igienisti industriali americani*) essi sono definiti TLVs "*valori limite di soglia riferiti o concentrazioni nell'aria che rappresentano condizioni per le quali si crede che quasi tutti i lavoratori possono essere esposti giorno dopo giorno senza effetti dannosi per la salute*". A causa della considerevole variazione nella suscettibilità individuale, tuttavia, una piccola percentuale di lavoratori può sperimentare disturbi per alcune sostanze a concentrazioni prossime o sotto il valore limite, mentre una più piccola percentuale può essere affetta più seriamente da un aggravamento di condizioni preesistenti o dallo sviluppo di una malattia professionale.

Come ben noto, i TLVs dell'ACGIH sono espressi come medie ponderate nel tempo (TLV-TWA) o come limiti di esposizione per breve tempo (TLV-STEL). Questi limiti sono stati comunque sviluppati come linee guida per assistere gli igienisti industriali nel controllo delle esposizioni alle sostanze chimiche negli ambienti di lavoro e non per un utilizzo quale standard di legge, anche se hanno condizionato ampiamente lo sviluppo dei PELs (Permissible exposure levels - *Valori limite permessi*) prodotti dall'OSHA (*Organizzazione governativa statunitense per la sicurezza sul lavoro*; 1970, 1989), che costituiscono limiti di legge negli USA.

L'ACGIH effettua anche una classificazione dei cancerogeni in categoria A1 (*cancerogeni certi per l'uomo*), A2 (*cancerogeni sospetti per l'uomo*), A3 (*cancerogeni confermati su animali sperimentali con rilievo non definito per l'uomo* [*Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans*]); in generale l'ACGIH raccomanda che l'esposizione ai cancerogeni sia tenuta al minimo, anche se sono proposti valori limite discutibili non basati sul rischio cancerogeno. L'ACGIH aggiunge anche annotazioni tipo SKIN o SEN per indicare che la pelle costituisce una via di assorbimento oppure che la sostanza è sensibilizzante.

In passato i valori di TLV sono stati soggetti a rassegne critiche per varie ragioni. In uno studio è stato evidenziato evidenzio un nesso tra TLV e comunicazioni industriali non pubblicate, conflitti di interesse ed un orientamento proindustriale. In una revisione della storia dell'ACGIH dal 1938 è stata descritta la inadeguatezza medica dei TLVs [10]. Roach (1990) precisò che i TLVs erano poco correlati con l'incidenza degli effetti avversi mentre erano ben correlati con i livelli di esposizione segnalati quando i limiti venivano adottati e che le interpretazioni delle relazioni dose-risposta operate dal comitato dei TLV erano contraddittorie rispetto agli autori degli studi citati nella documentazione 1976 [11]. Roach concludeva affermando che i TLVs costituiscono un compromesso tra considerazioni *health based* e considerazioni pratiche di tipo industriali "*con la bilancia che sembra favorire fortemente queste ultime*".

Nel 1979 il Gruppo di Studio dell'OMS (*Organizzazione mondiale della Sanità*) propose l'uso del termine *recommended health-based occupational exposure limits*. Questo termine rappresenta il livello, per le sostanze pericolose, nell'aria dei luoghi di lavoro, che non presenta significativi rischi di effetti dannosi per la salute. Si tratta di un limite che non tiene conto di considerazioni di tipo tecnologico o economico e che si basa su criteri analoghi a quelli con cui il NIOSH definisce il REL (*valore limite massimo per ogni turno di lavoro*) del NIOSH. I limiti di esposizione professionale del WHO sono derivati dalle informazioni integrate della valutazione di rischio per la salute [4]. Gli effetti tossici acuti, sub-acuti e cronici, il metabolismo ed altri test tossicocinetici, la relazione dose-risposta, gli effetti critici avversi sono presi in considerazione come principali criteri per lo sviluppo di OELs (*Occupational Exposure Limits*) *health-based*.

In molti paesi è stato fatto un tentativo di separare gli aspetti scientifici da quelli di politica sanitaria, con l'introduzione di una procedura per la definizione degli *Occupational exposure Limits* (OELs) che divide il processo in più stadi.

La procedura per la definizione di tali valori limite di esposizione occupazionale nell'Unione Europea è un processo che include: i) la preparazione di un dossier scientifico relativo agli effetti sulla salute; ii) la valutazione di tali dati; iii) le raccomandazioni da parte di un Comitato Scientifico per gli OELs; iv) la proposizione di OELs da parte della Commissione apposita; v) la consultazione del Comitato Consultivo per la sicurezza, l'igiene e la tutela della salute sui luoghi di lavoro; vi) l'adozione della direttiva da parte degli stati membri.

Per ogni agente chimico in relazione al quale sia fissato a livello comunitario un valore limite "indicativo" di esposizione professionale, gli Stati membri fissano un valore limite nazionale di esposizione, tenendone conto.

Nel caso di valori limite di esposizione professionale "obbligatori", gli Stati membri fissano OELs nazionali, basati sul valore comunitario e non superiore ad esso.

Alla base della definizione degli OELs è quindi sempre necessaria una buona conoscenza riguardo all'identificazione dell'effetto tossico critico (effetto grave di rilievo che emerge al più basso livello di esposizione), ai meccanismi di azione, alla tossicocinetica, al NOAEL ed al LOAEL, alla relazione dose-risposta pertinente ed esposizione-rischio, alla cancerogenicità, mutagenicità, tossicità riproduttiva, alla valutazione del rischio per lavoratori ipersuscettibili. Questi dati di base coincidono con quelli usati nella valutazione del rischio per la popolazione generale. L'OEL ha pertanto lo scopo di proteggere dall'effetto critico e di conseguenza anche dagli altri effetti [12].

Il numero e l'entità di questi fattori di sicurezza usati dipendono dalla qualità dei dati.

È stato peraltro osservato che sia l'US OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) che l'ACGIH, enti di rilievo nazionale (USA) ed internazionale con compiti di definire i limiti di esposizione in ambito lavorativo, non hanno criteri formalmente raccomandati per l'applicazione dei fattori di incertezza (UF) ai fini della definizione degli OEL (*Occupational Exposure Limits*) a dei TLV (*Threshold Limit Values*), e che, in particolare, le procedure adottate non sono presentate allo

stesso livello di dettaglio di quelle adottate per la protezione della popolazione generale da altri enti come l'*US Environmental Protection Agency* (US EPA) [13]. In sostanza, comunque, i criteri sono simili a quelli impiegati per la popolazione generale, con tuttavia un minore livello cautelativo, basato sul principio che la popolazione lavorativa è tipicamente costituita da individui più sani rispetto alla popolazione generale, la quale include neonati, bambini, donne in stato di gravidanza, anziani, individui malati e/o debilitati da precedenti malattie, individui particolarmente suscettibili ai rischi tossicologici, eccetera.

Per il Regno Unito, ad esempio, nell'ambito di un processo decisionale in cui i fattori di incertezza non emergono da un esercizio strettamente numerico, il parere di un comitato di esperti che analizzano tutti gli aspetti di rilievo ha ruolo primario nella definizione degli OES (Occupational Exposure Standards). Come esempi estremi sono citati il caso di un "effetto principale" (di riferimento per la regolamentazione):

- a carattere di irritazione lieve e reversibile (ad esempio, sensazione di irritazione oculare senza danno patologico), emergente rapidamente in modo chiaro e facilmente percepibile dai soggetti esposti, prontamente e completamente reversibile eliminando l'esposizione (in sostanza, facilmente identificabile dagli esposti e prontamente prevenibile con semplici comportamenti adeguati) può essere adottato un fattore dell'ordine dell'unità da applicare al NOAEL;
- al contrario, quando la regolamentazione si basa sul riferimento ad un "effetto principale" grave ed irreversibile (ad esempio, tossicità riproduttiva), il fattore di incertezza può essere molto più alto (ad esempio, 40-60) [14].

Il diverso carattere della regolamentazione e controllo dei rischi tossicologici a carattere lavorativo, rispetto a quelli della popolazione generale, deriva anche dal fatto che nel primo caso in linea di principio dovrebbe esistere una lunga esperienza pratica di gestione del rischio lavorativo *in situ* con il supporto di medici del lavoro e di esperti della prevenzione.

In passato i valori di TLV dell'ACGIH sono stati soggetti a rassegne critiche per varie ragioni. Castleman (1988) [9], evidenziò un nesso tra TLV e comunicazioni industriali non pubblicate, conflitti di interesse ed un orientamento pro-industriale. Ziem (1989) [10], ha rivisto la storia dell'ACGIH dal 1938 criticando l'adeguatezza medica dei TLVs. Roach (1990) [11], precisò che i TLVs erano poco correlati con l'incidenza degli effetti avversi mentre erano ben correlati con i livelli di esposizione segnalati quando i limiti venivano adottati e che le interpretazioni delle relazioni dose-risposta operate dal comitato dei TLV erano contraddittorie rispetto agli autori degli studi citati nella documentazione 1976. Roach concludeva affermando che i TLVs costituiscono un compromesso tra considerazioni *health based* e considerazioni pratiche di tipo industriale "con la bilancia che sembra favorire fortemente queste ultime".

Infine, per ulteriore informazione vengono presentati nell'allegato 1 i TLVs dell'ACGIH per i quali questo Ente indica il fattore di incertezza (UF) o lo qualifica con un aggettivo (in corsivo nell'allegato). Emerge immediatamente che l'UF più

elevato (100) è adottato per il 1,4-Diossano, definito come cancerogeno di bassa potenza, mentre per il Tetra Fluoro Etilene è indicato un TLV di 2 ppm a fronte di un “livello di effetto conclamato” di 156 ppm per tumori epatocellulari in animali sperimentali, con un rapporto di 78. Questi valori indicano un approccio considerevolmente meno cautelativo di quello usualmente adottato per la popolazione generale in casi analoghi. Negli altri casi gli UF riportati o stimabili dal rapporto NOAEL/TLV o LOAEL/TLV (in due casi) variano da 5 a 20 (quest’ultimo in un caso in cui è citato che gli studi di salute riproduttiva sono limitati) con una media di poco superiore a 10, ovvero di un livello inferiore di un ordine di grandezza a quello generalmente adottato per la popolazione generale in condizioni normali (dati soddisfacenti, effetti non particolarmente gravi).

3. La valutazione del rischio per processi tossicologici senza soglia

Da un punto di vista formale, in un processo tossicologico privo di soglia il rischio è nullo solo per una dose nulla. Questa assunzione implica che non è possibile definire esposizioni del tutto sicure, anche se è possibile stimare dosi per un rischio estremamente basso e tale da poter essere in qualche modo considerato “tollerabile” ($\leq 1/10\ 000$), “accettabile” ($\leq 1/100\ 000$) o “trascurabile” ($\leq 1/1000\ 000$) sulla base di specifici criteri di riferimento (ad esempio, il riferimento al rischio quotidiano a cui è sottoposto il generico cittadino prendendo ogni giorno l’ascensore, o attraversando la strada, o scendendo o salendo le scale, o muovendosi nell’area in cui abita, eccetera). La definizione della tollerabilità, accettabilità o trascurabilità dei rischi è una decisione politica, più che strettamente tecnico-scientifica, e la società ha il diritto di esprimere il proprio parere. Questa definizione rientra in ciò che comunemente è chiamato la “gestione del rischio” (*risk management*), piuttosto che nella valutazione del rischio (*risk assessment*).

I livelli di rischio sopra discussi sono così bassi da non essere rilevabili sperimentalmente (ad esempio, la numerosità dei gruppi di animali sperimentali trattati con le varie dosi è generalmente dell’ordine di 100) e considerazioni simili valgono per la maggior parte degli studi epidemiologici, come di seguito discusso.

La stima del rischio cancerogeno per basse dosi (al di sotto di quelle dosi per le quali si dispone di dati sperimentali o epidemiologici), è quindi effettuata estrapolando verso la dose zero il trend della relazione dose-risposta (o dose-rischio) determinata a dosi più elevate. Per definizione, un’extrapolazione di questo tipo dipende in modo essenziale dal modello matematico. La funzione generalmente adottata [15, 16] è una funzione lineare, ovvero una proporzionalità diretta tra rischio e dose. Lo stesso criterio è usato quando la valutazione di rischio si basa su dati epidemiologici.

3.1 I criteri per la valutazione del rischio cancerogeno

L’Unione Europea [2], relativamente alla cancerogenicità, riporta che le sostanze che sono cancerogene sono state convenzionalmente divise in due categorie in accordo al presunto meccanismo di azione: genotossiche e non genotossiche

(i cancerogeni genotossici inducono il cancro in conseguenza di un'interazione diretta della sostanza stessa, o di un suo metabolita, con il DNA). Riporta anche che, da quanto è conosciuto sulla genotossicità, è generalmente assunto che non può essere identificata una soglia per i cancerogeni genotossici (ovvero, non è possibile definire un "livello senza effetto") e che l'esposizione umana anche a livelli molto bassi di queste sostanze può presentare un rischio di induzione di tumori.

Infine, in questo ambito è stata proposta come riferimento di partenza per le valutazioni di rischio la dose che induce il 25% di tumori (T_{25}), definita sulla base di dati dose-risposta (più in generale, il termine T_x rappresenta la dose che induce in animali sperimentali la percentuale x di incidenza di tumori). Si tratta di un parametro non dissimile alla BD, anche se in questo caso il riferimento è alla migliore stima e non al limite di confidenza inferiore della dose in questione.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità [17,15] assume esplicitamente il principio di assenza di soglie per i cancerogeni nelle Linee Guida per la Qualità dell'Aria per l'Europa. Nelle conclusioni relative ad ogni singola sostanza appartenente a questa categoria è sintetizzato dalla frase "*nessun livello sicuro può essere indicato*" ("*No safe level can be indicated*"). Per i cancerogeni esaminati nel documento è indicato il rischio unitario, stimato sulla base di un andamento lineare del rischio in rapporto alla dose, insieme alle concentrazioni in aria associate a livelli di rischio di riferimento estremamente bassi (1 su 10.000, 1 su 100.000 ed 1 su 1.000.000). L'OMS, inoltre, assume lo stesso principio nelle linee guida per la qualità dell'acqua ad uso potabile [18]. In questo documento è di regola indicata la concentrazione per la quale il rischio, stimato sulla base di assenza di soglie e di linearità dose-rischio (proporzionalità diretta tra dose e rischio), è non superiore a 10^{-5} (1 su centomila).

L'US Environmental Protection Agency (US EPA) e la *US Food and Drug Administration* (US FDA) notoriamente assumono il principio di assenza di soglie per i cancerogeni, ed usano modelli lineari o criteri di *default* lineari per basse dosi [16]. Sono state presentate delle nuove linee guida in questo campo, nelle quali vengono proposti metodi e criteri aggiornati di stima del rischio e sono definiti gli ambiti di applicazione del principio di linearità per basse dosi. Questo principio vale in particolare per i cancerogeni genotossici [16].

Relativamente alla presenza o assenza di soglia, l'US EPA afferma di non tentare di operare distinzioni tra modi di azione che implicano una "vera soglia" da altri con una relazione dose-risposta non lineare. Il criterio fondamentalmente utilizzato da questa Agenzia è quello del riferimento a processi "lineari" (proporzionalità diretta dose-rischio per basse dosi, e quindi, per definizione assenza di soglia) e processi "non lineari" (risposta o rischio che decrescono al decrescere della dose molto più rapidamente di un decremento lineare). Questa scelta è anche motivata dalla considerazione che l'analisi dei meccanismi di tossicità può spesso fornire elementi utili a definire il tipo di andamento della dose-risposta per basse dosi.

Secondo l'US EPA, l'assunzione dell'ipotesi di linearità è appropriata quando l'evidenza supporta l'ipotesi di un modo di azione di mutazione genica dovuta a reattività con il DNA o supporta l'ipotesi di altri modi di azione che è previsto siano

lineari. Altri elementi di supporto empirico possono anche fornire la base per l'inferenza di linearità, a esempio, l'esposizione umana di background a un agente può essere tale che l'ulteriore esposizione umana sia sulla parte lineare di della curva esposizione-rischio pertinente. L'assunzione di *default* di linearità è anche indicata come appropriato criterio anche quando l'evidenza disponibile non mostra reattività con il DNA o altro supporto per la linearità, ma al contempo neanche mostra sufficiente evidenza di un modo di azione non lineare tale da supportare un procedura non lineare. È da sottolineare che questa assunzione (linearità per basse dosi in assenza di adeguato supporto scientifico per una diversa ipotesi) costituisce, in qualche modo, un'applicazione del "Principio Cautelativo". Per i cancerogeni per i quali è assunta l'assenza di soglia e la linearità rischio/dose per basse dosi, è indicato il rischio unitario, stimato sulla base di un andamento lineare del rischio in rapporto alla dose, insieme alle concentrazioni in aria associate a livelli di rischio di riferimento stremante bassi (1 su 10.000, 1 su 100.000 ed 1 su 1.000.000).

Per contro, l'assunzione di *default* di non linearità è appropriata quando non vi è alcuna evidenza di linearità ed al contempo vi è una sufficiente evidenza che supporta l'inferenza di una non linearità.

3.2 I metodi per la valutazione del rischio cancerogeno

Le Linee Guida per la Qualità dell'Aria dell'Organizzazione Mondiale della sanità [17, 15], ed in particolare la prima stesura (1987) [17] presentano stime del rischio cancerogeno, e anche di diverso tipo, essenzialmente basate su dati epidemiologici su popolazioni lavorative. Tra queste, il rischio cancerogeno (rischio per unità di esposizione) per l'Amianto, Arsenico, il Cloruro di Vinile, il Benzene, il Butadiene, il Cromo (VI), i composti del Nichel, gli Idrocarburi Policiclici Aromatici, il Tricloroetilene. Mentre da un lato la disponibilità di dati epidemiologici è certamente desiderabile in quanto consente di effettuare stime basate su dati umani e non sperimentali, questa stessa disponibilità testimonia in modo chiaro che in tempi non molto lontani vi sono stati importanti episodi di insorgenza e mortalità per tumore associati ad esposizione critica di lavoratori ad agenti cancerogeni. Una corretta prevenzione implica che questo non debba più accadere.

Per ovvi motivi etici, un'adeguata prevenzione implica che il rischio debba essere mantenuto ben al di sotto del livello che ha comportato incidenze verificabili in popolazioni umane, e quindi anche a livelli ben inferiori a quelli praticamente rilevabili sia su base epidemiologica che sperimentale. Come sopra citato, i livelli di rischio di riferimento sono estremamente bassi e dell'ordine di 1 su 10.000, 1 su 100.000 ed 1 su 1.000.000. Come già citato, la stima del rischio per basse dosi è quindi effettuata attraverso un'estrapolazione, sulla quale ha un peso determinante la tipologia del modello usato, e, in particolare, il suo comportamento per basse dosi.

Un modello "lineare" per basse dosi implica una semplice proporzionalità diretta tra dose e risposta o dose e rischio. Ad esempio, la riduzione della dose per un fattore 100 porterà alla riduzione per lo stesso fattore della stima della risposta o del rischio. Invece, ad esempio, l'uso di un modello per basse dosi che assume che la

risposta o il rischio che varino come il quadrato della dose implica che la riduzione della dose per un fattore 100 porterà alla riduzione per un fattore 100^2 (ovvero $100 \times 100 = 10000$) della risposta o rischio previsti. In termini generali, un modello "di ordine n" per basse dosi predirà una risposta o rischio proporzionali a n-sima potenza della dose. È evidente che quanto maggiore è l'esponente della potenza matematica della dose che approssima l'andamento del modello per basse dosi, tanto più rapido sarà il decremento della risposta o del rischio al decrescere della dose.

È da osservare che l'ipotesi di un andamento verso le basse dosi tale da comportare un decremento del rischio molto rapido al decrescere della dose, comporta praticamente a indicazioni di rischio assimilabili all'assunzione di una soglia.

Il modello matematico tradizionalmente usato in passato per la valutazione del rischio cancerogeno è il *Multistage* della sua forma linearizzata attualmente considerato un modello empirico, senza la pretesa che esso descriva in dettaglio i meccanismi biologici alla base del rischio cancerogeno. Questo modello assume esplicitamente l'ipotesi di assenza di soglie di effetto e consente in pratica di stimare la relazione lineare per basse dosi che è compatibile con i dati sperimentali a cui il modello è adattato (limite di confidenza superiore della "componente lineare"). È stato dimostrato che i diversi modelli lineari per basse dosi portano a stime di rischio molto vicine e sostanzialmente compatibili, ed quindi può essere di scarsa importanza la scelta del modello, purché esso sia lineare [19]. Attualmente, l'US EPA propone una procedura di *default*, intuitivamente molto semplice che si basa su principi analoghi a quelli dell'approccio della cosiddetta *benchmark dose*, già discusso a proposito della valutazione del rischio non cancerogeno. Come punto di partenza per l'estrapolazione lineare verso le basse dosi, è assunto il limite di confidenza inferiore della dose che induce uno specifico incremento del rischio rispetto al controllo. Generalmente utilizzato il limite inferiore di confidenza della dose che induce un incremento di rischio del 10%; questo parametro è definito "LED10", e corrisponde generalmente alla dose più bassa che, nell'ambito dell'incertezza dei dati, può essere associata a un incremento di rischio del 10% ovvero di 0,10. Nell'ipotesi di linearità tra dose e rischio, il dividere il LED10 ad esempio per 1000, o per 10000 o per 100000, significa effettuare una stima conservativa (il LED10 è un limite di confidenza) della dose corrispondente a un rischio di 1/10000, di 1/100000 o di 1/1000000. L'uso di questo metodo porta a risultati sovrapponibili a quelli che si ottengono con il modello "Multistage Linearizzato".

Quando non è necessaria un'estrapolazione lineare, ovvero quando ad esempio la valutazione del rischio non riguarda un agente genotossico e riguarda ad esempio un agente che induce tumori indirettamente attraverso un processo caratterizzato da soglia (ad esempio, la cancerogenicità è la conseguenza indiretta di un fenomeno tossico caratterizzato da soglia) il riferimento è al rapporto tra il LED10 ed il livello di esposizione di interesse (margine di esposizione). Chi ha la responsabilità della gestione del rischio può decidere se questo margine è accettabile in base a specifici criteri di rilievo per il caso in questione.

Sono stati recentemente proposti modelli "a base biologica": il più noto tra questi è il modello "a due mutazioni ed espansione clonale". Questo modello

consente anche la classificazione degli agenti cancerogeni in "iniziatori" (che causano l'incremento del tasso della prima mutazione), come "promotori" (che stimolano la proliferazione cellulare della cellule iniziata) e come "completatori" (che causano l'incremento del tasso della seconda mutazione). Le mutazioni possono essere anche più di due, prima della produzione di cellule cancerose. Generalmente, i dati disponibili non sono sufficientemente adeguati per l'uso di questi modelli, per cui, a parte qualche eccezione, sono impiegati i criteri di *default*.

Nell'ambito dei modelli "a base biologica" sono anche compresi i modelli farmacocinetici a base fisiologica (*Physiologically-Based Pharmacokinetic models*, PBPK models) utili a descrivere il metabolismo, la distribuzione, l'escrezione della dose assunta, e la frazione di essa, o di un suo eventuale metabolita attivo, che raggiunge l'organo o il tessuto bersaglio. Questa categoria di modelli è più facilmente applicabile. Nelle recenti valutazioni del rischio (ad esempio, per il Cloruro di Vinile Monomero, CVM), l'US EPA utilizza il modello PBPK ai fini di una stima, basata sul metabolismo, delle dosi al bersaglio, della formazione di metaboliti attivi e per l'estrapolazione da animali sperimentali a uomo e altri aspetti di rilievo. Sotto questo aspetto, si tratta di un uso di modelli a base biologica [20].

Il rischio cancerogeno può essere anche stimato sulla base di dati epidemiologici. Il metodo classico in questo campo è quello adottato dall'OMS che nelle sue Linee Guida per la Qualità dell'Aria per l'Europa [17, 15], definisce come "Rischio Unitario" incrementale il rischio di tumore associato alla concentrazione unitaria (generalmente 1 microgrammo per metro cubo, ovvero $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) nell'aria ambiente, nell'ipotesi di un'inalazione per il tempo di vita. La formula utilizzata è la seguente:

$$\text{Rischio Unitario (UR)} = P_0(RR-1)/X$$

in cui P_0 è il rischio di fondo per il tempo di vita (*background lifetime risk*), stimato sulla base dei tassi di mortalità o di incidenza specifici per età e causa, rilevati sulla base di dati statistici nazionali o da una popolazione di controllo comparabile (*matched*), RR è il rischio relativo rilevato da studi epidemiologici per l'esposizione X. Nel caso di studi epidemiologici occupazionali, il parametro X è ottenuto dall'esposizione lavorativa media, tenendo conto che questa ha luogo solo per una frazione del tempo di vita media effettiva. Secondo la procedura OMS, si assume che il tempo dell'esposizione lavorativa sia per 8 ore su 24 ore (1/3 della giornata), per 240 giorni sui 365 giorni dell'anno, per uno specifico numero di anni lavorativi (definito sulla base dei dati epidemiologici in esame). Secondo questo criterio, ad esempio, il tempo globale di un'esposizione lavorativa di durata ad esempio pari a 30 anni rappresenta una frazione della vita media pari a $8/24 \times 240/365 \times 30 \text{ anni}/75 \text{ anni}$, ovvero pari a circa 0.09, ovvero poco meno del 10% di una vita ad esempio di 75 anni [15,17]. Questo criterio è utilizzato per definire la concentrazione media pesata nel tempo di vita, ai fini di un uso di dati di epidemiologia dell'ambiente di lavoro per stimare rischi per l'intero tempo di vita o viceversa. Questo metodo, per definizione, assume una proporzionalità diretta tra rischio e esposizione (o concentrazione in aria), cosicché il rischio ad una determinata concentrazione è

calcolato in modo immediato moltiplicando il parametro UR per la specifica concentrazione di interesse.

Queste procedure di stima del rischio cancerogeno sono state utilizzate solo raramente in modo formale per le definizioni di limiti di esposizione lavorativa. Sono comunque di supporto per verificare quale potrebbe essere il possibile rischio residuo in relazione a tali limiti. A tal fine, è di seguito presentato un esempio di analisi di rischio basata sui criteri dell'OMS per il caso specifico del Cloruro di Vinile Monomero.

Nelle Linee Guida dell'OMS per la Qualità dell'Aria per l'Europa [15], si afferma che *“il Cloruro di Vinile è un cancerogeno umano e il rischio di tumori maligni costituisce la preoccupazione cruciale relativamente alle esposizioni ambientali a CVM. Non può essere indicato alcun livello sicuro. Stime basate su studi sull'uomo indicano un rischio di 1×10^{-6} (uno su un milione) per $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di CVM per un'esposizione continuativa per il tempo di vita”*. Poiché $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di CVM corrisponde a 0.386 ppb (parti per bilione, 1/1000 di ppm), questo parametro può anche essere scritto nei termini di un rischio di tumore di 1×10^{-6} per 0.386 ppb, ovvero di 2.59×10^{-6} (2.59 su un milione) per 1 ppb, ovvero di 2.59×10^{-3} (2.59 per mille) per 1 ppm, per un'esposizione continua per un tempo di vita.

Poiché il rischio sopra riportato è relativo ad un'esposizione continua per il tempo di vita (24 ore su 24, per tutti i 365 giorni dell'anno per una durata media di vita di 75 anni), assumendo (conservativamente) una vita lavorativa di 45 anni su 75, per 8 ore al giorno, 240 giorni l'anno (corrispondente a circa il 13% del tempo di vita), il valore sopra presentato può essere moltiplicato per 0.13 per ottenere una stima del rischio lavorativo, ottenendo un “Rischio Unitario Lavorativo” di 0.34×10^{-3} per 1 ppm (esposizione per il 13% del tempo di vita). L'uso di questa stima consente di definire i livelli di esposizione associabili a diversi livelli di rischio:

Esposizione lavorativa per un rischio di 10^{-4} (uno su diecimila): 0.3 ppm

Esposizione lavorativa per un rischio di 10^{-5} (uno su centomila): 0.03 ppm

Esposizione lavorativa per un rischio di 10^{-6} (uno su un milione): 0.003 ppm

Sulla base di queste ipotesi, nel caso di un'esposizione lavorativa per 45 anni a 3 ppm il rischio potrebbe essere dell'ordine di 1 su mille, e dell'ordine di circa 5 su diecimila per un'esposizione lavorativa (più probabile) per circa 20 anni. Generalmente, comunque, i livelli di concentrazione in ambito lavorativo sono da molto tempo considerevolmente inferiori a 3 ppm, almeno come media su 8 ore per 5 giorni a settimana e su periodi lunghi.

È da sottolineare, a tale proposito, che nel già 1974 l'US *Occupational Safety and Health Administration* (US OSHA), stabiliva che nessun lavoratore poteva essere esposto a concentrazioni di CVM superiori a 1 ppm (media giornaliera TWA) (*Permissible Exposure Limit* - PEL) e che

nessun lavoratore poteva essere esposto a concentrazioni di CVM superiori a 5 ppm per periodi superiori a 15 minuti. Inoltre, nessun lavoratore poteva essere esposto direttamente a contatto con CVM liquido ed era da considerare un “livello di azione” (“Action Level”) di 0.5 ppm, come media ponderata sulla giornata lavorativa. In caso di superamento di questo livello, indipendentemente dall'uso del

respiratore (protezione personale), doveva essere intrapreso un programma di monitoraggio. Se questo programma indicava che nessun lavoratore era esposto a livelli superiori al livello di azione, i lavoratori potevano essere esentati da alcune disposizioni cautelative previste dallo standard. Lo scopo del Livello di Azione era quello di minimizzare le esposizioni dei lavoratori anche per livelli inferiori al PEL. Infine, tra le misure previste dallo standard, quelle riguardanti le “Operazioni Pericolose” (*Hazardous Operations*) prevedevano tra l’altro che “i lavoratori esposti a tali operazioni, incluso l’ingresso nel contenitore (*vessel*) per pulire le pareti dai residui di PVC la necessità di essere equipaggiati con protezione respiratoria (respiratori) e con indumenti protettivi”. L’uso di protezione respiratoria era comunque richiesto quando altri accorgimenti non consentivano di ridurre l’esposizione sotto il PEL. Queste regole sono diventate operative al primo gennaio 1975 e lo sono tuttora. Si vuole qui sottolineare l’importanza e l’adeguatezza di questi criteri assunti già 30 anni fa.

Volendo considerare queste prescrizioni nell’ambito delle stime correnti di rischio cancerogeno, si può osservare che all’assunzione di un PEL di 1 ppm, corrisponde, secondo la stima dell’OMS, un rischio di 3,4 su 10 000 ($3,4 \times 10^{-4}$). Inoltre, considerando che prevedibilmente l’esposizione continuativa lavorativa tipica per i lavoratori degli impianti di CVM è da ritenersi ragionevolmente inferiore a 45 anni di lavoro e tenendo conto del complesso dei criteri precauzionali del NIOSH sopra citati (*Action Level*, l’uso di dispositivi di protezione personale ed altro) si può ragionevolmente prevedere che in tali condizioni il rischio dovrebbe al più essere nell’ordine di 1 su 10 000 (1×10^{-4}) e presumibilmente minore. Questo indica in modo chiaro come l’uso di un approccio cautelativo adeguato possa portare a risultati comparabili a quelli basati su stime di rischio per basse dosi con l’assunzione di assenza di soglie.

4. Le differenze tra i risultati ottenuti da stime di rischio cancerogeno basate o meno sul principio di assenza di soglie

L’esame delle conseguenze positive del limite di esposizione dell’OSHA per il CVM costituisce un esempio illuminante in questa discussione.

Questo risultato può ottenersi anche in altre situazioni, anche senza l’utilizzo di stime di rischio cancerogeno con modelli lineari, se vengono utilizzati fattori di incertezza sufficientemente elevati. Ad esempio, i criteri discussi dall’OMS [4] di un adozione di un ulteriore fattore di incertezza pari a 10 nel caso di effetti critici a carattere particolarmente grave ed irreversibile o per limitata adeguatezza della complessiva base di dati disponibile, possono comportare risultati finali analoghi al caso sopra discusso. Se ad esempio si assume che il NOAEL sperimentalmente rilevato per un effetto di cancerogenesi comporti un rischio non nullo, ma sperimentalmente non rilevabile, dell’ordine di qualche percento (ad esempio, tra 1% e 5%), cioè pari ai livelli di rischio che secondo il metodo della *Benchmark Dose* potrebbero essere conservativamente associati al NOAEL), ne segue che la divisione di questo NOAEL per un fattore complessivo 1000 (10 per l’extrapolazione da animale a uomo, 10 per la variabilità delle suscettibilità nell’uomo e 10 per la gravità dell’effetto) dovrebbe portare alla stima di una dose associabile a un

potenziale rischio residuo prevedibilmente pari o inferiore a 5 su 100.000. In altre parole, quando il problema è analizzato sotto l'aspetto pratico, emerge che l'assunzione del criterio di assenza di soglie per i cancerogeni e della conseguente estrapolazione lineare per stimare dosi o esposizioni corrispondenti ai livelli di rischio comunemente adottati come riferimento (10^{-4} , 10^{-5} o 10^{-6}) e l'assunzione del classico criterio di identificazione del NOAEL e della divisione di quest'ultimo per un fattore di incertezza complessivo appropriato possono portare a risultati compatibili (in rapporto al rischio di riferimento ed all'UF selezionati).

In termini più generali, l'uso del criterio già citato dell'uso della *Benchmark Dose* (BD) (limite di confidenza inferiore della dose stimata come corrispondente ad una risposta al rischio del 5% o del 1%) in luogo del NOAEL rende immediatamente chiaro il confronto tra i due metodi e consente, in pratica, un'unificazione delle due procedure (BD ed estrapolazione lineare verso le basse dosi). In particolare l'UF può essere definito sulla base di valutazioni ragionevolmente affidabili del rischio residuo ad esso associabile, sia per la popolazione generale, che per quella lavorativa.

5. I limiti della verifica epidemiologica dell'esistenza di “piccoli” rischi

Come già citato, i rischi per effetti senza soglia adottati da vari enti come riferimento (ad esempio, WHO, 2000) [15] per la popolazione generale sono nei termini di 1 su diecimila, 1 su centomila e 1 su un milione. È *a priori* evidente che la verifica epidemiologica di questi livelli è estremamente difficile e, in pratica, pressoché impossibile, con l'eccezione di alcune patologie (Mesotelioma e Angiosarcoma del fegato) la cui incidenza di *background* è così bassa che anche l'osservazione di un solo caso costituisce un “evento sentinella”.

Ad esempio nell'ipotesi di un rischio di fondo del 3/100 (3%), dell'ordine di quello per il tumore polmonare, un incremento di rischio di 1 su 100 (1%) dovuto ad un fattore ambientale, è praticamente non identificabile a livello di significatività statistica sulla base di campioni statistici con numerosità dell'ordine del centinaio il gruppo dei soggetti esposti e il gruppo di controllo (questa numerosità è quella di molti contesti lavorativi). Questo emerge chiaramente dall'analisi della “potenza statistica” di un'indagine di questo tipo, che indica la necessità di numerosità campionarie superiori di circa un ordine di grandezza per avere una potenza statistica del 90% (in termini semplici, la probabilità del 90% di rilevare a livello significativo questo effetto, qualora esso esista). Numerosità dell'ordine del centinaio sono tipiche per molti gruppi di lavoratori addetti alla stessa mansione.

In sostanza, è anche necessario in queste condizioni considerare la possibile entità dell'errore “ β o di II Tipo”, ovvero, nel caso specifico, la probabilità di rigettare l'ipotesi di un incremento di rischio effettivamente esistente [21].

In pratica, in particolare quando le conseguenze di una decisione coinvolgono la vita di persone, quanto precede dimostra l'importanza di considerare insieme alla significatività statistica dei risultati disponibili (errore “ α ” o di I tipo, ovvero, in termini semplici la probabilità che il risultato ottenuto sia attribuibile al caso) anche la probabilità di non riuscire ad identificare un effetto “reale” ragionevolmente

prevedibile, semplicemente perché i dati disponibili non sono sufficienti o adeguati a tal fine (errore “ β o di II Tipo”) [22].

6. La variabilità dei limiti di esposizione per la popolazione generale

In uno studio sono stati comparati i limiti di esposizione per ingestione definiti dall'OMS (*Acceptable Daily Intakes*, ADIs) e dell'*US Environmental Protection Agency* (RfDs, *Reference Doses*, US EPA) per un considerevole numero di sostanze pericolose (circa 110, generalmente pesticidi) [23]. Le stime effettuate dall'US EPA hanno portato a limiti di esposizione generalmente più bassi. In questa analisi è citato che questo risultato è almeno in parte dovuto alla scelta degli “effetti critici” considerati per la definizione dei limiti in questione ed a criteri più cautelativi dell'US EPA nel caso del sospetto di un possibile rischio cancerogeno.

Nel presente studio è stata effettuata una semplice analisi statistica di questi dati che ha indicato una media geometrica del rapporto (parametro appropriato per le statistiche sui rapporti) tra le due stime di 2,1 tra ADI e RfD (significativamente maggiore dell'unità), con una deviazione standard geometrica dell'ordine di un fattore di 4. Il 95-simo ed il 99-simo percentile risultano, rispettivamente, dell'ordine di 10 e di 26. In sostanza, ciò indica che nel 95% le ADI superano le RfC al più di un fattore 10 e nel 99% dei casi al più di un fattore 26. Se da questa valutazione si omettono i valori estremi (5 casi in cui le ADI superano le RfC di un fattore tra 100 e circa 700), scarsamente compatibili con i restanti dati, la media geometrica del rapporto tra ADI e RfC risulta pari a circa 1,75, con una deviazione standard geometrica dell'ordine di un fattore 3. In questo caso il 95-simo e 99-simo percentile risultano rispettivamente pari ad un fattore circa 5,8 e circa 12. Un esame di massima dei casi estremi del rapporto tra le due stime suggerisce che essi possano essere presumibilmente dovuti all'assunzione di criteri maggiormente cautelativi dell'US EPA, in particolare per un sospetto rischio teratogeno o cancerogeno.

7. La variabilità dei limiti di esposizione a carattere occupazionale

Nell'ambito del presente studio è stata effettuata un'analisi delle differenze tra i Valori Limite dell'Unione Europea (su 8 ore), dell'ACGIH (TLW TWA), della Germania (MAK), del Regno Unito (OES TWA) e della Francia (VME) per un campione di 76 sostanze chimiche per le quali risultavano presenti questi quattro limiti, o, almeno tre di essi (in piccolo numero di casi). I risultati, in termini di distribuzione cumulativa, sono:

- per circa il 34% delle sostanze i limiti sono uguali (fattore 1)
- per circa il 42% delle sostanze la variabilità dei limiti rientra in un fattore massimo di 1,7
- per circa il 76% delle sostanze la variabilità dei limiti rientra in un fattore massimo di 2,5
- per circa il 95% delle sostanze la variabilità dei limiti rientra in un fattore massimo di 5

- per circa il 100% delle sostanze la variabilità dei limiti rientra in un fattore massimo di 10

In soli 4 casi si ha una variabilità dell'ordine di un fattore 10. Questa stima si basa su un campione relativamente limitato, per il quale si disponevano i dati per cinque diversi Enti. L'indicazione che ne deriva è quella di una variabilità relativamente contenuta, almeno rispetto ad altri contesti.

Uno studio presenta una valutazione analoga per 6 solventi di largo impiego, relativamente ai limiti (TWA) definiti in Europa dal Regno Unito, la Germania, la Svezia e i Paesi Bassi [24]. La differenza più elevata è un fattore 5 (Percloroetilene, 10 ppm Svezia rispetto a 50 ppm, U.K.), seguita da un fattore 4 (Etil Etere, 100 ppm, Paesi Bassi e 400 ppm per gli altri 3 Paesi). Negli altri casi le differenze sono contenute entro il 25%. Questi dati sono sostanzialmente compatibili con quelli sopra discussi (nell'ambito dell'incertezza statistica). È comunque interessante notare che in 4 casi su 5 i limiti predisposti da Paesi Bassi sono quelli inferiori a tutti gli altri.

8. La variabilità tra i criteri ed i livelli cautelativi adottati per l'esposizione della popolazione generale e lavorativa.

Un recente studio comparativo su 75 TLV dell'ACGIH e altrettanti limiti per la popolazione generale, definiti dall'US EPA (concentrazioni di riferimento per inalazione, RfC, nel caso di agenti non cancerogeni e concentrazioni corrispondenti ad un livello di rischio di 1 su un milione) è di particolare interesse per il confronto dei due criteri [25]. Un primo risultato di questo studio, come peraltro prevedibile, è l'evidenza di un'elevata correlazione tra le due categorie di limiti, con valori più alti per i TLV (più precisamente tra i logaritmi dei due tipi di limiti). Inoltre, esso ha indicato che l'US EPA ("IRIS" - *Integrated Risk Information System*), in confronto all'ACGIH, risulta assumere un livello cautelativo considerevolmente più elevato per sostanze particolarmente pericolose, e più vicino a quello dell'ACGIH per sostanze meno pericolose. Nella discussione che segue, sono confrontati i limiti di esposizione dell'ACGIH e dell'US EPA come tali.

Una stima effettuata nell'ambito del presente lavoro su questi dati indica chiaramente che la divergenza tra TLV e stime dell'US EPA risulta considerevolmente maggiore per le sostanze cancerogene e minore per le sostanze non classificate come tali.

In particolare, per gli agenti non cancerogeni, i TLV risultano più elevati delle RfC di un fattore circa 200, come media geometrica (parametro adeguato per l'analisi statistica di rapporti); la deviazione standard geometrica di questo rapporto è circa 4,7; questo implica che per il 90% dei singoli valori, il rapporto varia entro un ordine di grandezza intorno alla media geometrica. Questo fattore medio dell'ordine di 200 è in parte spiegabile dal diverso tempo di esposizione, considerevolmente minore in ambito occupazionale rispetto all'ipotesi di una costante esposizione per il tempo di vita a contaminanti dell'aria nell'ambiente generale. Inoltre, l'US EPA, che notoriamente ha come fine la protezione della

popolazione generale, basa le sue stime di rischio prevalentemente su dati tossicologici derivati da studi sperimentali su animali, assume generalmente criteri particolarmente cautelativi per l'extrapolazione da animali a uomo e, inoltre, dà particolare rilievo alla variabilità individuale della suscettibilità individuale della popolazione generale (che include bambini, donne gravide, anziani, individui malati, individui con una maggiore suscettibilità ereditata geneticamente o acquisita, eccetera). In sostanza, se si considerano tutti gli aspetti sopra discussi, il citato fattore dell'ordine di grandezza di 200 risulta in qualche modo comprensibile.

Evidentemente, quanto precede si riferisce a procedure esistenti negli Stati Uniti, e non necessariamente agli altri paesi industrializzati. In particolare, mentre per i TLV le differenze tra i valori adottati in Europa e negli USA (in particolare ACGIH), come sopra discusso non sono molto elevate, è da sottolineare che i criteri adottati dall'US EPA per la protezione della popolazione generale si basano su criteri cautelativi generalmente più stringenti di quelli adottati da molti altri Enti, come già discusso al paragrafo 6. Questo implica che il rapporto sopra citato (200) potrebbe essere minore qualora fossero adottati come riferimento i limiti per la popolazione generale i limiti previsti da Enti diversi dall'US EPA.

Un'analisi della variabilità di questi rapporti mette anche in evidenza che in alcuni casi i TLV per effetti non cancerogeni sono relativamente vicini ai corrispondenti limiti dell'US EPA. In particolare, i rapporti sono ad esempio molto bassi per il 2-Butossietanolo (circa 7), per l'Etilcloruro (circa 26) per il Bisolfuro di Carbonio (circa 44), per il Metil tert-Butil Etere (48), per il Fenolo (circa 64), per il Metil Isobutil Chetone (circa 68). In questi casi, le stime dell'ACGIH risultano considerevolmente "conservative", e tali che un'extrapolazione dei TLV alla popolazione generale, basata sui criteri appropriati a tal fine, può portare a stime anche più cautelative di quelle dell'US EPA. Anche se questo accade per una frazione molto piccola dei TLV, merita comunque di essere citato.

Tutto ciò premesso, nella discussione che segue l'analisi è estesa ai TLV per sostanze cancerogene (almeno quelle definite tali dall'US EPA, anche se l'ACGIH non adotta una equivalente classificazione). Il fattore 200, risultante mediamente dal confronto dei TLV dell'ACGIH con le RfC per sostanze non cancerogene, è stato di seguito confrontato con quello emergente per il rapporto tra TLV e parametri dell'US EPA per le sostanze cancerogene.

Nel caso del rischio cancerogeno, un esame effettuato nell'ambito del presente lavoro sui TLV dell'ACGIH e dei corrispondenti limiti dell'US EPA per la popolazione generale (concentrazioni corrispondenti ad un rischio di 1 su un milione per un'esposizione sull'intera vita) selezionati da Cross (2004) [25], risulta un rapporto tra questi due parametri circa 300 volte maggiore (come media geometrica) di quello tra TLV dell'ACGIH e le RfC dell'US EPA per le sostanze non cancerogene. È tuttavia da sottolineare che questo rapporto dipende in modo essenziale dal livello di rischio, considerevolmente basso (1 su un milione), adottato come riferimento per la protezione della popolazione generale. Poiché i livelli di rischio comunemente usati come riferimento includono anche 1 su centomila (10^{-5}) e 1 su diecimila (10^{-4}), qualora si considerino questi ultimi, si passa da 300 rispettivamente a 30 e 3. Questi livelli di rischio, meno stringenti, sono spesso usati nel caso della popolazione lavorativa. In conclusione, nel caso del riferimento ad un livello di rischio di qualche unità su diecimila si ottiene un rapporto tra TLV

dell'ACGIH e stime basate su criteri dell'US EPA che è dello stesso ordine di grandezza di quello per le sostanze cancerogene e non cancerogene.

Un'analisi dei singoli rapporti tra TLV e corrispondenti parametri per la popolazione generale indica una considerevole variabilità evidenziata da una deviazione standard geometrica pari ad un fattore 7,5 nel caso di effetti cancerogeni. Questo implica che per il 90% dei singoli valori, il rapporto varia entro un fattore di circa 30 rispetto alla media geometrica.

In questo ambito, è da sottolineare che nei casi in cui le classificazioni di cancerogenicità dell'ACGIH sono comparabili e non di livello inferiore a quelle dell'US EPA, il rapporto tra TLV e stime dell'US EPA (per un rischio cancerogeno dell'ordine di 1 su un milione) risulta mediamente circa 115 volte superiore, in termini di media geometrica, rispetto a quello tra TLV e stime US EPA per gli effetti non cancerogeni. La deviazione standard di questo fattore è circa 4,7; questo implica che per il 90% dei singoli valori, il rapporto varia entro un ordine di grandezza rispetto alla media geometrica. Sulla base di questo fattore di 115, assumendo un livello di rischio di 1 su diecimila in luogo di 1 su un milione, si ottiene un rapporto tra TLV dell'ACGIH e stime basate su criteri dell'US EPA mediamente comparabile per le sostanze cancerogene e non cancerogene.

Al contrario, nei casi in cui l'ACGIH adotta una classificazione di cancerogenicità meno "conservativa" dell'US EPA, il rapporto medio tra TLV e stime dell'US EPA cresce in modo statisticamente significativo rispetto al caso precedente, e risulta di 400-500 volte superiore a quello medio per le sostanze non cancerogene. La deviazione standard geometrica di questo fattore è di 8,7; questo implica che per il 90% dei singoli valori, il rapporto varia entro un ordine di grandezza dell'ordine di 35.

È da sottolineare che questo risultato mette in evidenza il peso della classificazione di cancerogenicità (valutazione qualitativa) sull'entità del TLV (valutazione quantitativa), in quanto una classificazione di livello più elevato può portare all'assunzione di fattori di incertezza più elevati e ad un approccio più cautelativo.

Infine, l'analisi degli stessi dati mostra come nel caso di sostanze con potenza cancerogena molto bassa secondo l'US EPA (rischio inferiore a 1 su centomila, 10^{-5} per un'esposizione della popolazione generale per il tempo di vita ad $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) il rapporto tra TLV e stime dell'US EPA con riferimento ad un rischio di 1 su un milione risulta mediamente superiore di circa 60 volte (media geometrica) rispetto a quello tra TLV e stime dell'US EPA per sostanze non cancerogene. La deviazione standard geometrica di questo fattore è dell'ordine di 3; questo implica che per il 90% dei singoli valori, il rapporto varia entro circa 6 volte intorno alla media geometrica. In questo caso, il rapporto medio tra limiti ACGIH e US EPA per le sostanze cancerogene diviene sovrapponibile a quello medio degli stessi Enti per sostanze non cancerogene, se si assume come riferimento un livello di rischio cancerogeno dell'ordine di alcune unità per centomila, in luogo di 1 su un milione. Quanto precede, come è evidente, deriva dalla bassa potenza cancerogena delle sostanze in questione, che comporta un minor peso della cancerogenicità nella definizione dei limiti.

Per le sostanze per le quali la potenza cancerogena è più elevata (rischio superiore a 1 su centomila per $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per l'esposizione della popolazione generale

per il tempo di vita), la media geometrica del rapporto tra TLV e la concentrazione corrispondente ad un rischio di 1 su un milione (10^{-6}) stimata secondo l'US EPA è superiore di circa 500 volte, come media geometrica, rispetto alla media geometrica del rapporto tra i TLV e le Concentrazioni di Riferimento per Inalazione dell'US EPA per le sostanze non considerate cancerogene. La deviazione standard geometrica di questo fattore circa 500 è dell'ordine di 7,1; questo implica che per il 90% dei singoli valori, questo parametro varia entro un ordine di grandezza di 25 volte intorno ad esso. La differenza rispetto alle sostanze con bassa potenza cancerogena è altamente significativa. Ovviamente, questo fattore di 500 si riduce a 50 e 5 se il livello di riferimento per il rischio cancerogeno è assunto rispettivamente pari a 1 su centomila e 1 su diecimila e diventa sostanzialmente dell'ordine dell'unità per sostanze cancerogene e sostanze non cancerogene nell'ipotesi di un rischio di riferimento dell'ordine di alcune unità per diecimila.

Queste ultime considerazioni sottolineano l'importanza di considerare anche la potenza cancerogena insieme alle classificazioni di cancerogenicità nelle valutazioni di rischio. Questo emerge in modo chiarissimo ad esempio dall'esame congiunto delle stime di rischio cancerogeno riportate nelle Linee Guida per la Qualità dell'Aria dell'OMS [15], che indicano livelli di rischio per un'esposizione per il tempo di vita ad $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ che variano da 1 su un milione (cloruro di Vinile Monomero) a 9 per cento (Benzo(a)Pirene come indicatore di esposizione a Idrocarburi Policiclici Aromatici). L'intervallo di variazione raggiunge un rapporto poco inferiore ad 1 su centomila. Ne consegue che all'interno della categoria "cancerogeni" debbono essere fatte essenziali distinzioni, in quanto il rischio associabile può essere diversissimo, e il non considerarlo costituisce un'omissione da evitare.

Da quanto precede emerge:

- Come prevedibile, i TLV dell'ACGIH sono in media considerevolmente maggiori dei limiti dell'US EPA per la popolazione generale.
- Questa differenza risulta in qualche modo comprensibile se considerano la minore durata del tempo di esposizione lavorativa rispetto a quella ambientale della popolazione generale, assunta come continua per il tempo di vita, e, in particolare, i vari criteri cautelativi adottati dall'US EA, inclusa la maggiore suscettibilità della popolazione generale.
- Per le sostanze non cancerogene il rapporto tra i limiti definiti dai due Enti è mediamente dell'ordine di 200 (sostanzialmente giustificato da quanto al punto precedente). Questo valore è qui assunto come riferimento di base per il confronto con i TLV per sostanze cancerogene.
- Per le sostanze cancerogene il rapporto tra TLV e stime dell'US EPA è molto più elevato (mediamente, di circa 300 volte) rispetto a quello relativo alle sostanze non cancerogene, quando il riferimento è ad un rischio cancerogeno di 1 su un milione e, ovviamente, si riduce quando il riferimento è a livelli di rischio di 1 su centomila e 1 su diecimila. Questo rapporto diventa mediamente comparabile a quello relativo alle sostanze non cancerogene per un rischio dell'ordine di alcune unità per diecimila.
- Nei casi in cui le classificazioni di cancerogenicità dell'ACGIH sono comparabili e non meno stringenti rispetto a quelle dell'US EPA, il rapporto

tra TLV e stime dell'US EPA per un rischio di 1 su un milione è circa 115 volte superiore a quello concernente le sostanze non cancerogene. Diviene sovrapponibile a quello per le sostanze non cancerogene nel caso del riferimento ad un rischio dell'ordine di 1 su diecimila.

- Nel caso, al contrario, di meno stringenti classificazioni di cancerogenicità dell'ACGIH rispetto a quelle dell'US EPA, il rapporto tra TLV e stime dell'US EPA per un rischio di 1 su un milione è più elevato e mediamente circa 400-500 volte superiore a quello concernente le sostanze non cancerogene. Diviene sovrapponibile a quest'ultimo per un livello di rischio di riferimento dell'ordine 4-5 per diecimila.
- Quanto precede suggerisce un'influenza di rilievo della classificazione di cancerogenicità (valutazione qualitativa) sulla definizione dei TLV (valutazione quantitativa).
- Per le sostanze cancerogene con maggiore potenza (rischio unitario maggiore di 10^{-5} per $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) e con minore potenza (rischio unitario minore di 10^{-5} per $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) il rapporto medio tra TLV e stime dell'US EPA è rispettivamente superiore di circa 500 e circa 60 volte di rispetto a quello medio tra gli stessi parametri per sostanze non cancerogene.
- Un controllo appropriato dei rischi implica necessariamente sia la considerazione delle classificazioni di cancerogenicità che la considerazione dei valori quantitativi dei rischi per concentrazioni unitarie (indice della potenza cancerogena). La sola classificazione di cancerogenicità non è sufficiente. Particolare attenzione deve essere ovviamente data ai cancerogeni che comportano un rischio più alto.
- Quanto precede si riferisce a valutazioni medie sull'insieme dei dati, tra i quali sussiste una considerevole variabilità che può arrivare da 6 volte sino a circa 30 volte per il 90% dei singoli valori rispetto alla media geometrica, in relazione ai vari sottogruppi sopra discussi.
- Per un limitato sottogruppo di sostanze non cancerogene, i TLV dell'ACGIH sono relativamente vicini ai limiti dell'US EPA e, se estrapolati alla popolazione generale con i dovuti criteri, possono portare a livelli di protezione maggiori di quelli correnti per quest'ultima.
- Questa analisi si riferisce agli USA, per i quali i criteri sono unificati ed è solo parzialmente estrapolabile ad altri Paesi. È comunque qui ritenuta importante ai fini della comprensione della problematica.

Sono di seguito presentati alcuni esempi considerati di interesse per chiarire quanto precede.

Diclorometano (discordanza nella classificazione di cancerogenicità):

Classificazioni di cancerogenicità e tossicità e valutazioni di rischio:

- NTP-RoC : *“Reasonably anticipated to be a human carcinogen”*
- US EPA Cat. B2: *“Probable human carcinogen”*. Assunzione di assenza di soglia ed estrapolazione lineare verso le basse dosi; da IRIS file: concentrazione in aria per il tempo di vita per un rischio di 1 su un milione, 1 su centomila e 1 su diecimila, rispettivamente: $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

- IARC 2B: “*Sufficient evidence in experimental animals*”, “*Possible human carcinogen*”
- Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS/WHO 2000) [15]: L’effetto critico selezionato, basato su dati sull’uomo, è la produzione di carbossiemoglobina (COHb) ed il valore guida proposto è 3 mg/m³ su 24 ore e 0.45 mg/m³ (450 µg/m³) da non superare come media settimanale (a causa dell’emivita della COHb nell’organismo umano)
- ACGIH A3: “*Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans*” (1986: A2; 1995: A3 – riduzione del livello di classificazione) . Il TLV è basato sul riferimento a effetti reversibili (essenzialmente, neurocomportamentali) sul sistema nervoso centrale umano, sull’uso di LOAEL su soggetti umani, la considerazione del trend della relazione dose-risposta e l’adozione di un fattore di sicurezza 4, indicato adeguato per tener conto delle differenze interindividuali di suscettibilità e del riferimento ad un LOAEL sull’uomo). Il TLV-TWA è 50 ppm (174 mg/m³).

Acrilnitrile (discordanza nella classificazione di cancerogenicità)

Classificazioni di cancerogenicità e tossicità e valutazioni di rischio:

- NTP, RoC 11: “*Reasonably anticipated to be a human carcinogen*”
- IARC 2A. “*Sufficient evidence in experimental animals and limited evidence in humans*”
- US EPA B1 “*Probable human carcinogen*”. Assunzione di assenza di soglia ed estrapolazione lineare verso le basse dosi; da IRIS file: stima basata su dati epidemiologici- concentrazione in aria per il tempo di vita, par un rischio di 1 su un milione, 1 su centomila e 1 su diecimila, rispettivamente: 1 µg/m³, 10 µg/m³ e 100 µg/m³.
- Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS/WHO (2000) [15]: “Lo studio epidemiologico di O’Berg presenta l’evidenza disponibile più chiara dell’acrilonitrile come cancerogeno per il polmone dell’uomo”. Assunzione di assenza di soglia, estrapolazione lineare verso le basse dosi; stima del rischio basata su dati epidemiologici- rischio unitario pari a 2×10^{-5} (2 su centomila) per 1 µg/m³.
- ACGIH A3: “*Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans*” (1978: A1c; 1979: A1b; 1980: A1a; 1982: A2; 1984: A3 – riduzione del livello di classificazione dal 1978 ad oggi). “Numerosi studi epidemiologici non hanno associato l’esposizione occupazionale ad acrilnitrile con un incremento di tumori nell’uomo. I dati epidemiologici suggeriscono che l’esposizione lavorativa a 2 ppm di acrilnitrile o meno, non presenta un rischio significativo di cancro. L’esposizione inalatoria di ratti a 90 ppm di acrilnitrile non ha prodotto alcuna tossicità respiratoria o del SNC. L’applicazione di appropriati fattori di sicurezza a questi dati supporta la raccomandazione di un TLV-TWA di 2 ppm. Sebbene mal di testa e nausea siano stati riportati in lavoratori per esposizione a 5 – 20 ppm, gli stessi erano anche esposti ad una varietà di altri agenti chimici”. Il TLV-TWA è 2 ppm (4,3 mg/m³).

Esaclorobenzene (discordanza nella classificazione di cancerogenicità)

Classificazioni di cancerogenicità e tossicità e valutazioni di rischio:

- NTP: “*Reasonably anticipated to be a human carcinogen*”
- IARC 2B
- US EPA: B2, “*Probable human carcinogen*” Assunzione di assenza di soglia ed estrapolazione lineare verso le basse dosi; da IRIS file: stima basata su dati epidemiologici- concentrazione in aria per il tempo di vita, par un rischio di 1 su un milione, 1 su centomila e 1 su diecimila, rispettivamente: $0.002 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.
- ACGIH A3: “*Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans*”. TLV basato su dato di tossicità orale in *rhesus* ed estrapolazione da via orale a inalatoria. NOAEL: $0,033 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ovvero $33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$; UF = 100 da cui $0,33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ per l'uomo; in un uomo di 70 kg peso, ciò equivale a $23,1 \mu\text{g}/\text{day}$. Assumendo un'inalazione di 10 m^3 in 8 ore, con un assorbimento totale, questo porta a $2,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Il TLV-TWA è $0,002 \text{ mg}/\text{m}^3$ ovvero $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Metil Tert-Butil Etere (MTBE) (concordanza nelle valutazioni di cancerogenicità)

Classificazioni di cancerogenicità e tossicità e valutazioni di rischio:

- Al momento, non classificato come cancerogeno da NTP, IARC, US EPA.
- US EPA: Concentrazione di riferimento per inalazione (RfC): da studio su ratto, NOAEL $1453 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (403 ppm) (esposizione per 6 ore/giorno, 5 giorni/settimana, studio cronico), NOAEL equivalente per l'uomo (*Human Equivalent Concentration*, - HEC): $259 \text{ mg}/\text{m}^3$; UF 100 da cui: RfC $3 \text{ mg}/\text{m}^3$ (0,84 ppm).
- ACGIH A3: “*Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans*”. TLV basato su assenza di sintomi a 50 ppm in 10 volontari in una camera di esposizione, su un NOAEL per esposizione ripetuta (non cronica) in ratti a 800 ppm, un NOAEL di 400 ppm in ratti in uno studio su due generazioni, con tossicità renale a seguito di inalazione di 300 e 3400 ppm, e tenendo conto dell'approccio del valore preferito (“*and taking into account the preferred value approach*”). Il TLV-TWA è 50 ppm ($180 \text{ mg}/\text{m}^3$) (dal 1994 e prima del 2000, il TLV-TWA era 40 ppm).

Da questi esempi emerge anche una tendenza dell'ACGIH a dare maggior rilievo ad effetti su lavoratori osservabili entro tempi relativamente brevi dall'esposizione e non particolarmente gravi, ed un minore rilievo ad effetti, anche di considerevole gravità, indicati da studi tossicologici, che possono verificarsi con un tempo di latenza elevata (eventualmente, dopo il termine dell'attività lavorativa) e quindi sono difficilmente identificabili a breve termine con un'osservazione diretta della popolazione lavorativa attiva.

I primi 3 esempi citati consentono di confrontare i TLV dell'ACGIH con il Valori di Linea Guida o le stime di rischio dell'OMS (2000) o le stime di rischio dell'US EPA per la qualità dell'aria, nei casi in cui esistono classificazioni positive di cancerogenicità. È immediatamente evidente il rapporto molto elevato tra TLV e le indicazioni dell'OMS (anche quando l'OMS non considera la cancerogenesi come effetto critico) e quelle dall'US EPA.

Per ulteriore informazione, nell'allegato 2 sono presentati i fattori di incertezza per 12 pesticidi organofosforici adottati dall'ACGIH per i TLV e, in alcuni casi, dall'OMS (WHO) per le dosi accettabili giornaliere (ADI) per ingestione (e non per inalazione). In questo caso emerge che i fattori di incertezza dell'OMS sono, tranne in un caso, superiori di un ordine di grandezza a quelli dell'ACGIH. Questi ultimi variano tra circa 2 sino a 10, con una media tra 6 e 7. Anche, se date le due diverse vie di esposizione (inalazione ingestione), questo confronto ha carattere limitato è tuttavia chiara la differenza tra i due livelli cautelativi adottati.

9. La variabilità all'interno delle schede di sicurezza e tra le classificazioni provvisorie di pericolo

Questo è l'ambito che appare maggiormente critico in relazione alle differenze tra le classificazioni e la loro qualità. Si deve tuttavia sottolineare la difficoltà di questo compito, affidato a chi immette su mercato una sostanza non classificata ufficialmente dalla UE.

A titolo comparativo, si può osservare che nella classificazione del rischio delle sostanze chimiche la Commissione Consultiva Tossicologia Nazionale (CCTN) (operante in Italia sino al 2001), dopo un'ampia discussione congiunta, affidava il mandato di predisporre documenti di lavoro, sulla base di una valutazione critica di dati di letteratura scientifica pubblicati, ad alcuni esperti di livello nazionale e Europeo nel campo della tossicologia, cancerogenesi, mutagenesi, tossicità riproduttiva e dello sviluppo, stima del rischio ed altro. Generalmente il tempo previsto per questa prima fase era dell'ordine di più mesi durante i quali avevano luogo riunioni specifiche; ognuno degli esperti poteva ovviamente usufruire anche del supporto di colleghi dell'università o istituto di appartenenza. Infine, la Commissione effettuava una revisione dei documenti prodotti pervenendo alla valutazione/classificazione definitiva. È evidente che per questa attività erano disponibili risorse di tutto rilievo in termini di competenza, esperienza, rappresentatività di enti pubblici nazionali, banche di dati, altro.

La classificazione provvisoria e la predisposizione delle SDS sono invece spesso affidate a compilatori che all'interno delle aziende occupano generalmente posizioni di scarso peso a livello decisionale o a neo-assunti insieme ad altri incarichi, evidentemente in quanto questo tipo di lavoro è considerato di scarsa importanza e il compilatore è pressato dall'urgenza di completare la SDS essendo questa legata alla commercializzazione del prodotto. Anche l'esperienza faticosamente acquisita nel tempo viene dissipata nel momento in cui il funzionario cresce di livello e cambia tipo di attività all'interno dell'azienda [26]. Va peraltro detto che in considerazione di quanto sopra esposto la normativa impone che la SDS sia redatta da un "Tecnico Competente" [27].

Nel 2002-2003, nell'ambito del network CLEEN (*Chemicals Legislation European Enforcement Network*) della Commissione Europea è stato realizzato il progetto ECLIPS (*European Classification and Labelling Inspections of Preparations, including Safety Data Sheets*), completato nel giugno 2004, finalizzato a sorvegliare la qualità della Classificazione ed Etichettatura e delle Schede di Sicurezza di sostanze e preparati in conformità con le Direttive 1999/45/CE sui preparati pericolosi e 2001/58/CE sulle Schede di Sicurezza [28]. Il progetto ha esaminato 1614 Schede di sicurezza di prodotti quali pitture e vernici, detersivi (a base di solventi organici), detergenti, sostanze usate durante la (ri-)costruzione di edifici e sostanze fotochimiche.

I risultati sulla qualità della Classificazione ed Etichettatura e sulle SDS dei 1614 prodotti esaminati hanno evidenziato carenze significative. Solo il 22% di tutti i prodotti esaminati era corretto; in particolare risultava corretto il 31% di tutte le SDS e il 40% di tutte le Classificazioni ed Etichettature esaminate. Il 69% dei prodotti ispezionati conteneva qualche carenza nella Classificazione ed Etichettatura o nella Schede di sicurezza considerando come carenze sia le omissioni che gli errori. L'etichettatura del 60% dei preparati su mercato al momento dell'indagine non rispettava la normativa e circa il 40% (2 terzi) delle Schede di Sicurezza non rispettava la normativa perché errate o incomplete. In particolare, le carenze nella Classificazione ed Etichettatura, relativamente ai parametri esaminati che erano: frasi di rischio; classificazione; indicazioni di pericolo; nome chimico; simboli di pericolo; consigli di prudenza, erano tra il 20 e il 35% per ciascuno dei parametri. La percentuale di etichette senza alcun problema era circa del 31%.

Le carenze nelle SDS erano in accordo con quelle della Classificazione ed Etichettatura e variavano, per i diversi punti delle SDS esaminati (punti 1; 2; 3; 7; 8; 11; 12 e 15 delle SDS), tra il 20 e il 40%. I punti maggiormente problematici erano quelli relativi alla classificazione (punti 2, 3 e 15 della SDS). Anche il grado attuale di implementazione della Direttiva 2001/58 era carente in una percentuale significativa (69%). I preparati ispezionati presentavano gravi carenze relative all'informazione contenuta nella SDS in relazione al contenuto legislativo dei punti 2, 3, 7, 8, 11, 12 e 15 e inoltre, ancor più importante, in relazione alla coerenza dell'informazione nel punto 15 e dell'etichetta. Lo studio ha inoltre evidenziato che l'informazione preparata da piccoli fornitori (*small suppliers*) era particolarmente critica in particolare nel caso di quelli che non afferivano a *trade associations*. Le carenze evidenziavano una chiara correlazione: più grandi erano le società (grandezza identificata dal maggior numero di dipendenti) migliore la qualità dei dati. Lo stesso avveniva riguardo alla implementazione dei sistemi di gestione ambientale certificati. Le società che applicavano sistemi ISO presentavano dati con minori carenze rispetto alle altre (ECLIPS). L'Italia ha seguito il progetto ECLIPS come osservatore.

In uno studio condotto dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito di un progetto di ricerca sono state esaminate informazioni provenienti da Schede di dati di sicurezza di sostanze pericolose e preparati pericolosi (e non pericolosi ma contenenti sostanze pericolose), utilizzate nel comparto tessile [29]. Le SDS erano state acquisite da aziende tessili o da aziende produttrici tramite rappresentanti

nazionali dell'industria chimica. Le oltre 4096 sostanze presenti nelle SDS esaminate riguardavano:

- circa 1200 sostanze, riferite in realtà a sole 128 sostanze diverse in quanto numerose sostanze erano ripetute, classificate ufficialmente e pertanto presenti nell'Allegato I della Direttiva 67/548/CEE;
- oltre 1400 sostanze autoclassificate per un numero effettivo di 409 sostanze in quanto anche in questo caso numerose sostanze erano presenti più volte;
- oltre 1400 sostanze non identificabili in quanto prive di qualsiasi codice identificativo (N. CAS, N. CE, N. d'Indice), nome chimico o sinonimo. In numerosi casi veniva fornita al posto del nome una generica indicazione (ad es. alchilammina etossilata; azocomposto; composto antrachinonico);

Escluse le ripetizioni e le voci non identificabili si è pervenuti a un numero complessivo di 518 sostanze (128 classificate ufficialmente e le restanti "autoclassificate") delle quali è stata esaminata la classificazione riportata sulla SDS. In conclusione si possono formulare le seguenti osservazioni:

- per le sostanze classificate ufficialmente, presenti nell'allegato I della Direttiva 67/548/CEE, malgrado la disponibilità di tale dato le carenze erano frequenti anche nel caso di parametri di rilievo (es. frequente l'omissione delle frasi relative alla sensibilizzazione o al rischio di gravi lesioni oculari) (si veda tabella 1)

Tabella 1 - Sostanze classificate ufficialmente dalla Unione Europea [30]

Sostanza (N. d'Indice)	Classificazione ufficiale	Classificazione riportata nella SDS	Osservazioni
Acetone 606-001-00-8	F; R11 Xi; R36 R; 66 R; 67	F; R11 Xi; R36 in 2 SDS	Classificazione errata in 2 SDS su 9
2-butossietanolo 603-014-00-0	Xn; R20/21/22 Xi; R36/38	Xn, R20/21/22 R 37	Classificazione errata in 7 SDS su 34
Acetato di etile 607-022-00-5	F; R 11 Xi; R 36 R 66 R 67	F; R 11 Xi; R 36	Classificazione errata in 2 SDS su 11
Butossitriglicole 603-183-00-0	Xi; R 41	Xi; R36	Classificazione errata in 7 SDS su 10
Yellow do 2286 611-061-00-3	Xi; R 41 R 43	Xi; R 43	Classificazione errata in 1 SDS su 2

Per quanto riguarda le sostanze autoclassificate alcuni esempi di carenze sono presentati nella tabella 2 da cui si evince una considerevole discordanza tra le

classificazioni provvisorie presenti nelle SDS di produttori diversi. Ad esempio, nel caso della trietanolammina in tre SDS su cinque la sostanza non viene classificata mentre nelle altre due SDS le frasi R indicano rischio di gravi lesioni oculari e pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per ingestione (Xn, R41 | R48/22) non considerando effetti importanti quali quelli sulla cute. Infatti, nel caso della trietanolammina, in letteratura sono disponibili numerosi lavori scientifici che riportano effetti di sensibilizzazione sull'uomo, l'ACGIH individua come effetto critico usato come base per definire il TLV, l'irritazione oculare e cutanea, l'OMS indica che "per esposizione a breve termine la sostanza è irritante per occhi, cute e tratto respiratorio e contatti ripetuti o prolungati possono causare sensibilizzazione cutanea" mentre per la DFG tedesca è "sensibilizzante per la cute" [31].

Tabella 2 - Sostanze "autoclassificate" presenti in SDS di produttori diversi

Reactive black 5 (N. CE = 241-164-5) - 39 SDS In 32 SDS sensibilizzante per inalazione e contatto con la pelle (Xn; R42/43) In 7 SDS sensibilizzante per contatto con la pelle (Xi; R43)
C.I. mordant black 11 (N. CE = 217-250-3) - 3 SDS In 1 SDS irritante per gli occhi e pericoloso per l'ambiente (Xi; R 36 R 52/53) In 2 SDS solo nociva per gli organismi acquatici (R 52/53)
C.I. acid blue 113 (N. CE = 222-111-5) - 4 SDS In 2 SDS irritante per gli occhi (Xi; R 36) In 2 SDS solo nociva per gli organismi acquatici (R 52/53)
Acid Black 194 (n. CE = 260-906-9) - 20 SDS In 18 SDS sensibilizzante per contatto con la pelle e tossica per gli organismi acquatici (Xi; R43 N; R51/53) In 2 SDS irritante per gli occhi e per la pelle (Xi; R36/38)
Trietanolammina (N. CE = 203-049-8) - 5 SDS In 2 SDS rischio di gravi lesioni oculari e Nociva: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per ingestione (Xn, R41 R48/22) In 3 SDS non classificata
Acid yellow 220 (N. CE = 274-929-7) - 5 SDS In 3 SDS irritante per la pelle e rischio di gravi lesioni oculari (Xi; R 38-41) In 1 SDS irritante per gli occhi e può provocare sensibilizzazione per la pelle (Xi; R 36-43) In 1 SDS può provocare sensibilizzazione per la pelle e nociva per gli organismi acquatici (R 43 N; R 52/53)

Alcune conclusioni

Il titolo di un lavoro già citato in questo studio è “Condividere l’informazione tossicologica sulle sostanze chimiche industriali” (*Sharing Toxicological Information on Industrial Chemicals*) [32]. Questo titolo potrebbe esser utilizzato come principio base per affrontare al meglio la problematica in questione: si deve lavorare insieme a livello nazionale e internazionale.

Gli stessi autori, nelle loro conclusioni sottolineano i seguenti punti, del tutto condivisibili:

- Deve esservi una maggiore collaborazione internazionale nella definizione dei limiti
- Gli utenti dei limiti di esposizione occupazionali debbono comprendere come essi sono stati derivati e debbono essere dotati di informazioni per operare decisioni pratiche nella loro applicazione
- Lo stato della conoscenza tossicologica sulla sostanza in esame e l’eventuale significativa assenza di dati debbono essere stabiliti
- Nella derivazione di standard basati sulla tossicologia i singoli passi e le scelte per le procedure di estrapolazione dovrebbero essere chiaramente descritti (trasparenza del processo di valutazione) (Oldershaw e Fairhurst, 2001) [32].

Dall’analisi sopra presentata in questo studio emergono considerevoli differenze tra le valutazioni di rischio effettuate da vari Enti ufficialmente investiti di questo compito. Le differenze sono dovute ai metodi adottati per le stime di rischio, quali, ad esempio, l’assunzione o meno di criteri di assenza di soglia per i cancerogeni e il conseguente uso di stime di rischio per basse dosi, gli effetti “critici” considerati, l’uso di fattori di incertezza supplementari nel caso di una limitata base di dati o di particolare gravità dei rischi considerati ed altri analoghi aspetti.

Non ultimo, alcune di queste differenze sono anche dovute alla politica dell’Ente che effettua le stime. Ad esempio, le dosi di riferimento dell’US EPA (RfD) sono il risultato di un processo valutativo che dichiaratamente assume criteri cautelativi ed un livello di “conservatività” ragionevolmente elevati. È anche da notare che le RfD dell’US EPA, come anche le concentrazioni in aria o le dosi per ingestione che nel caso di cancerogeni questo Ente stima come associate a specifici livelli di rischio di riferimento (10^{-4} , 10^{-5} e 10^{-6}) costituiscono una proposta per la politica di prevenzione per i decisori a livello federale e per i singoli Stati degli USA, ma non rappresentano *sic et simpliciter* norme di legge. In modo analogo e sempre negli USA, il NIOSH propone per l’ambiente di lavoro dei PELs (Permitted Exposure Levels), mentre l’OSHA, che è tra i destinatari di queste proposte, ha il compito di definire i limiti di legge in ambito lavorativo. Come è noto, questi ultimi sono generalmente meno “conservativi” di quelli del NIOSH.

Per quanto concerne specificamente i limiti di esposizione in ambito lavorativo, sulla base di una stima effettuata in questo studio, la variabilità all’interno di un campione di 76 limiti occupazionali dell’U.E, dell’ACGIH, della Francia, della Germania e del Regno Unito, è contenuta entro un fattore 5 per circa il 95% dei casi e raggiunge un fattore 10 per il restante 5%. È abbastanza evidente, anche dalla

considerazione delle procedure adottate nei vari contesti nazionali, che alcuni Paesi hanno procedure più cautelative. Tra questi possono essere citati i Paesi Scandinavi e l'Olanda. Si tratta di scelte parzialmente diverse, che i vari Paesi adottano liberamente sulla base di criteri condivisi e ampiamente discussi.

Pertanto, l'indipendenza di giudizio che porta a questa variabilità consente di avere una panoramica più ampia e di disporre di indicazioni diverse da sottoporre a confronto nell'ambito della già citata necessità di "condividere l'informazione sulle sostanze chimiche di interesse industriale": un confronto di questo tipo aiuta a comprendere meglio la tematica ed a prevenire errori.

Un confronto tra limiti per l'esposizione lavorativa (TLV dell'ACGIH) e per la popolazione generale (US EPA) indica che per le sostanze cancerogene, i primi sono in media più elevati dei secondi di circa 200 volte, nell'ambito di una notevole variabilità. Questo è dovuto al diverso tempo di esposizione, alla diversa suscettibilità dei due tipi di popolazione, e, soprattutto, ai diversi livelli di cautela adottati dai due Enti. Nel caso delle sostanze cancerogene, lo stesso rapporto è mediamente 300 volte maggiore (con una considerevole variabilità), quando il riferimento è ad un rischio cancerogeno dell'ordine di 1 su un milione, e diventa dello stesso ordine di grandezza del rapporto tra i limiti per le sostanze non cancerogene dei due Enti, per un rischio mediamente dell'ordine di qualche unità per diecimila.

Tuttavia, questa costituisce solo una valutazione media; data la variabilità dei dati in questione rispetto alla media, per una frazione non piccola delle sostanze considerate il rischio può anche essere molto più elevato.

In sostanza, per quanto concerne gli effetti cancerogeni, i TLV dell'ACGIH (e di altri enti) sono associabili a rischi considerevolmente più elevati rispetto a quelli comunemente adottati come riferimento per la popolazione generale.

Nel caso di valutazioni di cancerogenicità analoghe dell'ACGIH e dell'US EPA, e di sostanze con potenza cancerogena bassa (rischio minore di 1 su centomila per $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per un tempo di vita) il rapporto tra i limiti dei due Enti si riduce considerevolmente. Ciò suggerisce come l'identificazione di un rischio cancerogeno, nell'ambito di una valutazione qualitativa (classificazione di cancerogenicità) comporti di fatto una maggiore cautela nella definizione dei TLV (valutazione quantitativa), anche se questi ultimi non sono basati sulla cancerogenesi.

Infine, questa analisi suggerisce che i limiti per l'ambiente di lavoro siano più efficaci per la prevenzione di effetti patologici nei lavoratori attivi, piuttosto che per la prevenzione di effetti, anche molto più gravi, che possono verificarsi al termine dell'attività lavorativa e comunque in età avanzata. Si ritiene qui che questo punto meriti particolare attenzione.

Infine, per quanto concerne gli aspetti più pratici, deve essere sottolineato che chi ha il compito di gestire praticamente la prevenzione nell'ambiente di lavoro dovrebbe in linea di principio esaminare a fondo la problematica. Questo implica l'approfondimento di tutti i dati di rilievo disponibili, tra cui, in particolare, quelli selezionati da Enti di rilievo come la IARC, l'OMS, l'US EPA, l'US NIOSH, le equivalenti agenzie dei vari Paesi Europei, insieme alle valutazioni da questi effettuati. Non ci si può fermare alla semplice lettura di un TLV su un manuale. Il

problema è più complesso. Inoltre, non è da dimenticare quanto afferma l'ACGIH in premessa ai suoi documenti sui TLV: questi non sono tali da proteggere necessariamente tutti allo stesso livello, e individui particolarmente suscettibili possono riportare danni di rilievo anche al livello dei TLV; il consiglio è quello di minimizzare comunque l'esposizione nei limiti del possibile.

Il concetto di rischio moderato, condizione che è associata tipicamente a livelli di esposizione dell'ordine di 1/10 del TLV, è di notevole rilievo e, mentre da un lato conferma l'importanza di raggiungere livelli di esposizione considerevolmente più bassi del TLV, prevede anche un margine di sicurezza, il quale oltre a incrementare appropriatamente il livello di cautela, è tale da includere in larga misura le variazioni tra i limiti proposti dai vari Paesi e dalla varie Agenzie. È anche utile ricordare che la storia della prevenzione indica di regola un abbassamento progressivo dei limiti di esposizione negli ultimi decenni. Anche questo è importante nell'interpretazione di questi parametri.

Per quanto concerne in particolare le schede di sicurezza, è certamente auspicabile la messa in atto di una qualche forma di coordinamento e di valutazione congiunta, in supporto a chi affronta questo problema.

Riferimenti Bibliografici

1. Kociba R.J., Keyes D.G., Beyer J.E. et al.(1978). Results of a 2-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **46**: 279-303.
2. E.U. (1998): "Technical Guidance Documents in Support of the Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances", E.U., Bruxelles e Ispra.
3. CCTN (1990): "Criteri Guida per la Valutazione degli effetti tossici dei composti chimici" ISS 90/4, Serie Relazioni, ISS, Roma.
4. OMS/WHO (1994): "Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits", *Environmental Health Criteria*, No. 170. World Health Organization, Geneva.
5. Dourson M.L. and De Rosa C.T. (1991): "The use of Uncertainty Factors in establishing safe levels of exposure", in Krewski et al., (eds), "Statistics in Toxicology", Gordon and Breach Science Publishers, N.Y.
6. Crump K.S. (1984): "A new method for determining allowable daily intakes", *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 854-871.
7. US EPA (1995): "The use of Benchmark Dose Approach in health assessment", US EPA, Office of Research and Development, Washington, D.C..
8. Gaylor D.W. (1989). "Quantitative risk assessment for quantal reproductive and developmental effects", *Environ. Health Perspec.*, **79**,243-246.

9. Castleman BI e Ziem GE(1988). Corporate influence on threshold limit values. *Am J of Industrial Medicine* 13:531-559.
10. Ziem GE, Castleman BI (1989): "Threshold limit values: Historical perspectives and current practice", *J. Occ. Med.* 31:910-918.
11. Roach SA, Rappaport SM (1990): "But they are not thresholds: A critical analysis of the documentation of the threshold limit values", *Am. J of Industrial Medicine* 17:727-753.
12. Hansson SO (1997): "Critical effects and exposure limits", *Risk Anal.*,17(2):227-36.
13. Stelljes M.E. and Wood R.R. (2004): "Development of an occupational limit for *n*-propylbromide using benchmark dose methods", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40, 136-150.
14. Fairhust S. (1995) The uncertainty factor in the setting of occupational exposure standards. *Annals of Occupational Hygiene* 39:3, 375-385
15. OMS/WHO (2000): "Air Quality Guidelines for Europe", WHO, Copenhagen
16. US EPA (1996): "Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment", *US Fed. Register*,61, No.79, April 23, 1996. <http://www.epa.gov/ORD/WebPubs/carcinogen/>
17. OMS/WHO (1987): "Air Quality Guidelines for Europe", WHO, Copenhagen
18. OMS/WHO (1993): "Guidelines for drinking-water quality", Second Edition, Vol. 1., WHO, Geneva.
19. Krewski D., Gaylor D. and Szyszkowicz . (1991) "A model-free approach to low-dose extrapolation", *Environ. Health Perspect.*, 90, 279-285.
20. U.S. Environmental Protection Agency. (1999) Review of revised sections of the proposed guidelines for carcinogen risk assessment. Science Advisory Board, Washington, DC. EPA/SAB/EC-99/015..
21. Armitage P. e Berry G. (1996): "Statistica Medica: metodi per la ricerca in medicina", McGraw-Hill, Milano.
22. Zapponi G.A. (2002): "Carcinogenic risk assessment: some points of interest for a discussion", in L. Chyczewski et al. (Eds.) "Endocrine disrupters and carcinogenic risk assessment", IOS Press, Amsterdam, Oxford, Washington.
23. Brock W.J., Rodricka J.V., Rulis A., Dellarco V.L., Gray G.M. e R.W. Lane (2003): "Food safety assessment methodology and decision making criteria", *International Journal of Toxicology*, 22:435-451.
24. Topping M. (2006): "Occupational exposure limits for chemicals", *Occup. Environ. Med.*, 58:138-144.
25. Cross S.F. (2004): Use of ACGIH TLV-TWA to predict air ambient standards based on IRIS RfCs and URs", www.ecy.wa.gov/programs/air/NSR/NSR-PDFs/Article040930b.pdf
26. Binetti R. , Marcello I. (2000) "La redazione della scheda informativa in materia di sicurezza: la nuova direttiva europea e il problema della qualità dei dati" *Atti del Convegno Nazionale RISCH Prodotti Chimici e tecnologie alternative* Modena 22 settembre 2000 a cura di C. Govoni pp. 75-93

27. ECLIPS (2004): European Classification and Labelling Inspections of Preparations, including Safety Data Sheets, Final report, June 2004
28. Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2002 (Recepimento della Direttiva 2001/58/CE riguardante le modalità della informazione su sostanze e preparati pericolosi immessi in commercio) pubblicato nella G.U. n. 252 del 26 ottobre 2002
29. Binetti R., Brunetto B., Costamagna FM, Fabri A., Marcello I, Pini C., Roazzi P., Tinghino R., Contributo dell'Istituto Superiore di Sanità alla predisposizione di una banca dati di sostanze presenti nei processi produttivi e nel prodotto finale del comparto tessile, Istituto Superiore di Sanità, (Serie Rapporti Interni 06/4), 2006.
30. Decreto del Ministero della Salute del 28/02/2006, "Recepimento della direttiva 2004/74/CE recante XXIX° adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE, in materia di classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose", pubbl. su S.O. N.100 alla G.U.R.I. n.92 del 20 aprile 2006.
31. INSC (2006) Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche (INSC). File on line. Istituto Superiore di Sanità - Roma
32. Oldershaw P. e Fairhurst S. (2001): "Sharing toxicological information on industrial chemicals", Ann. Occup. Hyg. 45, No. 4, 291-294.
33. ACGIH Worldwide (2005). *TLVs® and BEIs® - Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices*. ACGIH Worldwide, Cincinnati

Allegato I . ACGIH Documentation: estrazione di dati per 28 sostanze per le quali la parola chiave *Safety Factor o Uncertainty Factor* è riportata nel database dell'ACGIH [33].

Sostanza CAS	TLV–TWA	Fattore di Sicurezza (FS) o Incertezza (UF)	NOAEL/ LOAEL	Studio sull'animale	Studio sull'uomo
TETRASODIUM PYROPHOSPHATE 7722-88-5	5 mg/m3	FS 10 Interspecie	NOAEL 50 mg/kg/day	Cronico. Ratto.	Esposizione acuta Risposta oculare e cutanea moderata.
METHACRYLIC ACID 79-41-4	20 ppm (70 mg/m3)	Non indicato Interspecie	LOAEL 300 ppm	Subcronico. Ratto.	Esposizione acuta Tossicità cutanea e severe ustioni corneali
ETHYL ACETATE 141-78-6	400 ppm (1440 mg/m3)	<i>Significant</i> FS Interspecie	NOEL 2000 ppm	Subcronico.	Esposizione acuta Media irritazione di occhi, naso e gola a 400 ppm
HYDROGENATED TERPHENYLS (nonirradiated) 61788-32-7	0.5 ppm (4.9 mg/m3)	Non indicato Interspecie	LOAEL 10 mg/m3	Subcronico. Ratto. Leggero aumento ponderale del fegato	Irritazione cutanea

SULFOMETURON METHYL 74222-97-2	5 mg/m3	<i>suitable</i> FS Interspecie	NOAEL 50-ppm (5 mg/kg/day)	Cronico. Ratto	
1,4-DIOXANE 123-91-1	20 ppm (72 mg/m3)	FS 100 Intraspecie	-	Cronico Cancerogeno di bassa potenza	PBPK Epato e nefrotossicità lavorativa
n-PROPYL NITRATE 627-13-4	25 ppm (107 mg/m3)	<i>reasonable</i> UF Interspecie	LOAEL 260 ppm	Subcronico Cane hemoglobinuria, mild anemia, and slight depression	
CARBARYL 63-25-2	5 mg/m3	Non indicato UF Interspecie	NOAEL 200 mg/kg	Cronico Ratto	Esposizione acuta 250 mg (2.8 mg/kg) intossicazione acuta
1-HEXENE 592-41-6	50 ppm (172 mg/m3)	20 UF Interspecie Intraspecie	NOAEL 1000 ppm	Subcronico. Ratto. (Studi salute riproduttiva	Depressione SNC a 0.1% (1000 ppm).(

				limitati)	
CHLORPYRIFOS 2921-88-2	0.2 mg/m3	Large UF Interspecie	NOAEL 3 mg/kg body weight/day	Subcronico Cane e Ratto	Subcronico. Volontari. Significativa inibizione della colinesterasi plasmatica a 0.1- mg/kg level.
2,2- DICHLOROPROPI ONIC ACID 75-99-0	5 mg/m3,	Non indicato UF Interspecie	NOAEL 15 mg/kg/day	Cronico Cane Ratto	
1,3-DIOXOLANE 646-06-0	20 ppm (61 mg/m3)	10 UF Interspecie	NOAEL 300 ppm	Subcronico Ratto	Assenza di dati sull'uomo
n-BUTYL ACRYLATE 141-32-2	2 ppm (11 mg/m3)	Non indicato UF Interspecie	NOAEL 21 ppm (111.9 mg/m3)	Subcronico per inalazione Ratto	Dati molto limitati sull'uomo
ETHYLENE 74-85-1	200 ppm (230 mg/m3)	Suitable UF Interspecie	NOAEL 3000 ppm	Inoltre risultato negative in studio di tossicità riproduttiva.	Livelli di addotti all'emoglobina misurabili in lavoratori esposti a 1 ppm

MOLYBDENUM AND COMPOUNDS 7439-98-7 (Elementare)	0.5 mg/m ³ , Respirable particulate mass	10 UF Interspecie	NOAEL 10 mg/m ³ (6.8 mg/m ³)	Cronico Ratto Infiammazione cronica alveolare	
m- PHENYLENEDIA MINE 108-45-2	0.1 mg/m ³	Sufficient UF Interspecie	NOEL 6 mg/kg/day	Subcronico Ratto	Esposizione lavorativa Dati limitati Reazioni allergiche
TETRAFLUOROET HYLENE 116-14-3	2 ppm (8.2 mg/m ³)	Reasonable UF Interspecie	-	Cronico Ratto Topo A 156 ppm: Livello di effetto franco per i tumori epatocellulari	Assenza di dati da esposizione lavorativa

L'Allegato 1 riporta i risultati di una interrogazione del database ACGIH effettuata tramite le parole chiavi "safety factor" e "uncertainty factor". Sono emerse 28 sostanze per le quali . Solo in ¼ dei casi la Documentazione ACGIH riporta il dato numerico del fattore di sicurezza (o incertezza) utilizzato al fine di definire il TLV-TWA. Per lo più il fattore di sicurezza (o incertezza) è aggettivato in modo vario (suitable, appropriate, sufficient, reasonable, responsible etc) mentre talvolta resta del tutto privo di definizione.

Da un approssimativo calcolo il fattore di sicurezza (o di incertezza) per le sostanze riportate nell'allegato 1 può essere considerato come segue:

- circa 1 per 5/28 sostanze
- tra 2 e 10 per 14/28 sostanze
- tra 11 e 50 per 4/28 sostanze
- 50 per 5/28 sostanze

In particolare un basso fattore di sicurezza risulta impiegato per tener conto della variabilità interindividuale intraspecifica ed è correlato con un effetto critico reversibile e di scarsa gravità (per lo più trattasi di fenomeni irritativi), mentre mediamente risulta impiegato un fattore 10 per l'estrapolazione dai dati animali all'uomo. Laddove gli studi presi in considerazione evidenziano effetti gravi e/o irreversibili l'ACGIH utilizza invece un fattore di sicurezza in genere >50.

Allegato 2. Pesticidi Organofosforici. ACGIH Documentation 2005 e WHO ADI

Sostanza N. CAS	ACGIH 2005 TLV TWA mg/mc	ACGIH 2000 TLV- TWA mg/mc	ACGIH Soggetto di Studio	ACGIH UF (calcolato)	WHO A.D.I mg/kg/day	WHO soggetto	WHO UF
Azynphos- Methyl 86-50-0	0.2	0.2	Uomo	10	0.005	Ratto	100
Chlorpyrriphos 2921-88-2	0.1	0.2	Scimmia- Cane - Ratto	10	0.01		100
Diazinon 333-41-5	0.01	0.1	Cane - Ratto	10	0.002	Uomo	10
Dichlorvos 62-73-7	0.1	0.1	Uomo	5	0.004		
Ethion 563-12-2	0.05	0.4	Uomo - Cane	10	0.002	Ratto	100
Fenthion 55-38-9	0.2	0.2	Uomo	1	0.007	Uomo	10
Malathion 121-75-5	1.0	10	Uomo	<2	0.02		
Methomyl 16752-77-5	2.5	2.5	Uomo Ratto		0.03		
Methyl parathion 298-00-0	0.2	0.2	Ratto	10	0.003	Ratto	100
Parathion 56-38-2	0.05	0.1	Uomo	5	0.005		
Phorate 298-02-2	0.05	0.05	Cane	10	0.0002		
Trichlorphon 52-68-6	1.0	-	Scimmia	<2	-		

Effetto critico preso in considerazione dall'ACGIH : colinergico. Notazione: A4, Cute.

UF = Uncertainty Factor (Fattore di Incertezza)

Dall'Allegato 2 si evidenzia che il 50% delle sostanze riportate ha visto cambiare il TLV negli ultimi 5 anni con riduzioni molto forti, del 50-90%. Ciò ha determinato un significativo avvicinamento di tali valori ai limiti ADI stabiliti dal WHO. Resta ancora piuttosto elevato il TLV di Methomyl, ed a seguire degli altri TLVs (Fenthion, Malathion, Dichlorvos) che sono ricavati a partire da dati di tossicologia sull'uomo.

Nel caso del Methomyl siamo in presenza di dati tossicologici contraddittori, laddove uno stesso livello di esposizione (15 mg/kg/day) viene riportato dalla Documentazione dell'ACGIH come NOEL nel ratto e DL nell'uomo. Il valore di TLV appare, in questo caso, eccessivamente vicino alla dose letale stimata per l'uomo (1/50 di questa) e non è forse casuale dunque che il Methomyl sia l'antiparassitario di uso agricolo

che ha causato il numero più elevato di intossicazioni rilevate dai Centri Antiveneni nel corso del 2004 (BEN, 2005).

Il fattore di sicurezza riportato nell'allegato 2, è stato da noi calcolato per l'ACGIH. Si tratta di un valore approssimativo a quello realmente impiegato, ma non esplicitato, dall'ACGIH nella definizione del TLV-TWA. Il valore del fattore di sicurezza (o incertezza) varia da 1 a 10 ed appare costantemente più basso per quelle sostanze il cui TLV è stato definito a partire da dati sull'uomo.